EXPOSÉ

DES

TITRES ET TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DE

M. Le Docteur O. JOSUÉ

MÉDECIN DES HÔPITAUX DE PARIS

PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1904

TITRES

Ancien interne lauréat des hôpitaux de Paris
(médaille d'argent, concours 1897).
Lauréat de la Faculté
Prix de thèse.
Prix Saintour 1900.
Ancien chef de clinique adjoint de la Faculté.
Ancien chef de clinique titulaire de la Faculté.
Membre titulaire de la Société anatomique.
Membre de la Société médicale des hôpitaux.
Médecin des hôpitaux de Paris.

ENSEIGNEMENT

Enseignement clinique du service de M. le Professeur Landouzy
a l'hôpital Laennec.
Cours de vacances (1902 et 1903).

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

1. Hémorragie méningée. *Société anatomique*, 11 novembre 1892, p. 686.
2. Les déterminations gastriques des infections. *Annales de médecine scientifique et pratique*, 14 mars 1894, p. 81.
3. Caverne gangreneuse développée aux dépens d'un ganglion bronchique. *Société anatomique*, mai 1894.
4. Ligature du canal thoracique. Microbes dans le bout inférieur. Sang aseptique. *Société de biologie*, 12 janvier 1895, p. 25.
5. Abcès du cerveau contenant du pus sans microbes (avec M. le docteur Georges Brouardel). *Gazette des hôpitaux*, 2 avril 1895, p. 395.
6. Septicémie puerpérale traitée par le sérum antistreptococcique (avec M. le docteur Hermary). *Société de biologie*, 4 mai 1895, p. 340.
7. Abcès cérébraux multiples à pneumocoques. Abcès du poumon (avec M. le docteur Siron). *Presse médicale*, 22 juin 1895, p. 235.
8. Pathogénie de l'œdème (avec M. le docteur G.-H. Roger). *Société de biologie*, 27 juillet 1895, p. 614.
9. Contribution à l'étude de la suppuration (avec M. le docteur G.-H. Roger). *Congrès de médecine de Bordeaux*, 1895, p. 775.
10. Acides sulfoconjugés dans les urines et putréfactions intestinales. *Gazette des hôpitaux*, 21 septembre 1895, p. 1077.
11. Ictère grave primitif par atrophie jaune aiguë du foie (avec M. le docteur Létienne). *Société anatomique*, 31 janvier 1896, p. 101 ; et *Presse médicale*, 30 mai 1896, p. 257.
12. Appendicite expérimentale (avec M. le docteur G.-H. Roger). *Société médicale des hôpitaux*, 31 janvier 1896, p. 79.
13. Recherches expérimentales sur l'appendicite (avec M. le docteur G.-H. Roger). *Revue de médecine*, 20 juin 1896, p. 433.
14. Fièvre typhoïde. Sérodiagnostic. Autopsie (avec M. Clerc). *Société anatomique*, juillet 1896, p. 618.
15. Recherches expérimentales sur l'anthracose pulmonaire (avec M. le docteur Paul Claisse). *Société de biologie*, 25 juillet 1896, p. 849.
16. Corps « dits amylacéa » du poumon. *Société anatomique*, 4 décembre 1896, p. 869.
17. État du sang dans les pneumokonioses (avec M. le docteur Paul Claisse). *Société de biologie*, 5 décembre 1896, p. 1020.
18. Recherches expérimentales sur les modifications de la moelle osseuse

dans les suppurations (avec M. le docteur G.-H. Roger). *Société de biologie*, 12 décembre 1896, p. 1038.

19. Des altérations des reins dans l'oïdio-mycose expérimentale (avec M. le docteur G.-H. Roger). *Société anatomique*, 20 janvier 1897.
20. Recherches expérimentales sur l'anthracose pulmonaire (avec M. le docteur Paul Claisse). *Société de biologie*, 23 janvier 1897, p. 95.
21. Action de la toxine et de l'antitoxine diphtérique sur la moelle osseuse (avec M. le docteur G.-H. Roger). *Société de biologie*, 9 janvier 1897, p. 14.
22. Des modifications de la moelle osseuse produites par le staphylocoque et ses toxines (avec M. le docteur G.-H. Roger). *Société anatomique*, 19 février 1897, p. 193.
23. Appendicites expérimentales par infection sanguine. *Société de biologie*, 13 mars 1897, p. 280.
24. Modifications de la moelle osseuse dans les infections staphylococciques (avec M. le docteur G.-H. Roger). *Presse médicale*, 13 mars 1897, p. 113.
25. Modifications de la moelle osseuse humaine dans l'infection staphylococcique (avec M. le docteur G.-H. Roger). *Société de biologie*, 27 mars 1897, p. 322.
26. Recherches expérimentales sur les pneumokonioses (avec M. le docteur Paul Claisse). *Archives de médecine expérimentale*, mars 1897, p. 205.
27. Influence des injections sous-cutanées de sérum normal et thérapeutique sur la moelle osseuse (avec M. le docteur G.-H. Roger). *Société de biologie*, 10 avril 1897, p. 363.
28. Ramollissement du cervelet ; artérite syphilitique (avec M. le docteur Claude). *Société anatomique*, 25 juin 1897, p. 547.
29. Des corps dits « amylacés » du poumon. *Presse médicale*, 14 juillet 1897, p. 21.
30. Modifications de la moelle osseuse dans l'infection charbonneuse (avec M. le docteur G.-H. Roger). *Société de biologie*, 17 juillet 1897, p. 747.
31. Action neutralisante de la névrine sur la toxine tétanique (avec M. le docteur G.-H. Roger). *Société de biologie*, 19 mars 1898, p. 312.
32. La moelle osseuse des tuberculeux. *Société de biologie*, 26 mars 1898, p. 368.
33. *Moelle osseuse des tuberculeux et histogenèse du tubercule*. Thèse de Paris, 1898.
34. Anomalie génito-urinaire chez le cobaye (avec M. le docteur P. Carnot). *Société de biologie*, 2 juillet 1898, p. 720.
35. Un cas de paralysie ascendante aiguë (avec M. le docteur G.-H. Roger). *Presse médicale*, 27 juillet 1898, n° 62, p. 44.
36. Histogenèse du tubercule. *Archives générales de médecine*, octobre 1898, p. 434.
37. Action neutralisante du chlorhydrate de bétaïne sur la toxine tétanique (avec M. le docteur G.-H. Roger). *Société de biologie*, 26 novembre 1898, p. 1081.
38. Abcès aréolaire du foie, d'origine sus-hépatique, chez le lapin (avec M. le docteur Lévi-Sirugue). *Société anatomique*, 10 février 1899, p. 177.
39. Des modifications histologiques et chimiques de la moelle osseuse aux

différents âges et dans l'infection staphylococcique (avec M. le docteur G.-H. Roger). *Société de biologie*, 25 mars 1899, p. 233.

40. Étude histologique et chimique de la moelle osseuse dans l'intoxication phosphorée (avec le docteur G.-H. Roger). *Société de biologie*, 27 mai 1899, p. 436.

41. Histologie normale de la moelle osseuse du cobaye (avec M. le docteur G.-H. Roger). *Société de biologie*, 29 juillet 1899, p. 726.

42 La moelle osseuse à l'état normal et dans les infections (avec M. le docteur G.-H. Roger). *L'Œuvre médico-chirurgical*, n° 21, 10 décembre 1899.

43. Des modifications histologiques de la moelle osseuse dans l'inanition (avec M. le docteur G.-H. Roger). *Société de biologie*, 5 mai 1900, p. 417.

44. Des modifications chimiques de la moelle osseuse dans l'inanition (avec M. le docteur G.-H. Roger). *Société de biologie*, 5 mai 1900, p. 419.

45. Influence de l'inanition sur la résistance à l'infection colibacillaire (avec M. le docteur G.-H. Roger). *Société de biologie*, 7 juillet 1900, p. 696.

46. Trombophlébite de la veine porte et des veines mésaraïques. Nécrose hémorragique d'une anse d'intestin (avec M. le docteur Engar Hirtz). *Société médicale des hôpitaux*, 13 juillet 1900, p. 872.

47. Origine des leucocytes dans la moelle osseuse à l'état normal et dans les infections. *XIII*e *Congrès de médecine*, section de pathologie générale, 4 août 1900.

48. La moelle osseuse dans la variole (avec MM. les docteurs G.-H. Roger et Emile Weil). *Société anatomique*, 13 juillet 1900, et *Archives de médecine expérimentale*, septembre 1900, p. 546.

49. Formule hémo-leucocytaire de quelques maladies infectieuses (érysipèle, pneumonie, fièvre typhoïde, rougeole, scarlatine, variole). Revue générale in *Gazette des hôpitaux*, 15 décembre 1900.

50. L'épreuve du vésicatoire (avec M. le docteur G.-H. Roger). *Société médicale des hôpitaux*, 3 mai 1901, p. 421.

51. Fixation des préparations du sang par le chloroforme. *Société de biologie*, 15 juin 1901, p. 642.

52. La vasoconstriction déterminée par l'adrénaline n'est pas due aux centres sympathiques. *Société de biologie*, 10 janvier 1903, p. 30.

53. Un cas de rhumatisme cérébral avec examen anatomo-pathologique (avec M. Salomon). *Société médicale des hôpitaux*, 16 octobre 1903, p. 1058.

54. Les oscillations leucocytaires chez les tuberculeux (avec M. Halbron). *Société médicale des hôpitaux*, 30 octobre 1903, p. 1126.

55. Deux cas de méningite tuberculeuse de l'adulte. Particularités cliniques. Lésions des cellules nerveuses (avec M. Salomon). *Société médicale des hôpitaux*, 30 octobre 1903, p. 1133.

56. Athérome aortique expérimental par injections répétées d'adrénaline dans les veines. *Société de biologie*, 14 novembre 1903, p. 1374, et *Presse médicale*, 18 novembre, p. 798.

I. — PATHOLOGIE GÉNÉRALE ET RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

LA MOELLE OSSEUSE

Lorsque nous avons publié, en 1896, en collaboration avec M. le docteur G.-H. Roger, nos premières recherches sur la moelle osseuse, l'étude des organes hématopoiétiques n'avait guère été abordée en France. Il nous a fallu fixer l'anatomie normale de ce tissu avant de noter les modifications qu'il subit sous l'influence des infections et des intoxications.

Ces modifications s'observent, à des degrés variés, dans une foule de circonstances; mais elles sont surtout accusées en cas d'infection ou d'intoxication. On sait la part importante que prennent les leucocytes dans la lutte de l'organisme contre les agents pathogènes, microbiens ou toxiques; or la leucocytose qui se produit dans ces cas a pour point de départ une prolifération des cellules médullaires. L'étude de la moelle osseuse permet donc de saisir un des moments les plus intéressants de la défense leucocytaire de l'organisme : elle nous fait assister à la naissance des cellules migratrices, à leurs transformations successives et à leur maturation.

La moelle des os intervient également dans la production ou la rénovation des globules rouges. On peut y observer toute la série des cellules à hémoglobine.

ANATOMIE NORMALE DE LA MOELLE OSSEUSE

Moelle osseuse du tuberculeux et histogénèse du tubercule Thèse de Paris, 1898.

Histologie normale de la moelle osseuse du cobaye (avec M. le docteur G.-H. Roger). *Société de biologie*, 29 juillet 1899, p. 726.

La moelle osseuse à l'état normal et dans les infections (avec M. le docteur G.-H. Roger). *L'Œuvre médico-chirurgical*, n° 21, 10 décembre 1899.

L'étude histologique de la moelle des os comprend deux parties : la *topographie*, c'est-à-dire la texture du tissu ; et la *cytologie*, c'est-à-dire la structure des cellules.

Moelle osseuse du lapin. — 1° TOPOGRAPHIE. — Sur une coupe colorée par la safranine ou par l'éosine et l'hématéine, coupe comprenant toute la largeur de la moelle et portant sur un point assez éloigné du trou nourricier de l'os, on distingue *trois zones* que leur aspect différent permet de délimiter à première vue. La *zone centrale* est représentée par l'artère principale, à parois épaisses, engainée, dans les trois quarts de sa circonférence, par un large sinus sanguin. La *zone corticale* est formée par des fibrilles anastomosées en un réseau très étroit, qui renferme de nombreuses cellules. C'est la *zone moyenne*, qui représente le véritable tissu médullaire ; comme la précédente, elle est constituée par un réseau de fibrilles, mais celles-ci sont minces et déliées ; en s'anastomosant, elles circonscrivent de larges aréoles, arrondies ou polygonales. Les espaces ainsi délimités sont occupés par les cellules graisseuses. Aux points nodaux, qui répondent aux angles de plusieurs polygones, on trouve, en général, un amas de quelques cellules, quatre à cinq le plus souvent.

2° ÉTUDE CYTOLOGIQUE. — La moelle des os renferme deux séries de formes cellulaires qui sont en rapport avec les deux grandes fonctions hématopoiétiques de ce tissu : ce sont les cellules de la série leucocytaire et les cellules de la série hémoglobique. A côté de

ces deux grandes classes, on trouve les cellules géantes du tissu médullaire, dont l'aspect est si spécial, et des éléments du tissu conjonctif.

a) *Série leucocytaire.* — Comme l'a montré Ehrlich, c'est dans la moelle des os que naissent les leucocytes dont le protoplasma contient des granulations spécifiques et dont le noyau est déchiqueté, irrégulier, lobé. Ces éléments, qui constituent la majeure partie des globules blancs du sang et qui sont doués de propriétés phagocytaires actives, ont été dénommés *polynucléaires*. Cette appellation, que nous conserverons pour ne pas déroger à l'usage, est cependant défectueuse, car ces cellules ne contiennent qu'un seul noyau ; seulement, celui-ci est contourné sur lui-même, ce qui lui donne l'aspect spécial qui a fait dénommer la cellule. Le protoplasma des leucocytes polynucléaires est rempli de granulations qui ont été décrites par Ehrlich. Les polynucléaires du sang ont pour cellules d'origine des éléments très spéciaux, qu'on ne trouve que dans le tissu médullaire : ce sont les *myélocytes*, qui possèdent un protoplasma contenant des granulations et un noyau régulier et arrondi. On ne constate jamais dans le sang normal de leucocytes granuleux à noyau non déchiqueté ; les cellules granuleuses s'y trouvent toujours sous l'aspect de polynucléaires ; c'est seulement dans la leucémie myélogène que les leucocytes mononucléaires à granulations apparaissent dans le sang circulant.

Les *myélocytes* peuvent atteindre un volume considérable, jusqu'à 26 μ ; en général leurs dimensions oscillent entre 14 μ et 20 μ. Leur noyau régulier, rond ou ovalaire, occupe fréquemment une position plus ou moins excentrique. Il est assez clair, fixe bien les colorants nucléaires, et présente parfois des parties un peu plus foncées. Son diamètre est, le plus souvent, supérieur à la moitié de celui de la cellule. Le protoplasma se colore peu, mais contient des granulations qui présentent des propriétés spéciales ; elles sont analogues à celles que l'on constate dans les polynucléaires du sang circulant, cellules issues des myélocytes.

Certaines de ces granulations prennent fortement les couleurs acides (éosine, orange, fuchsine acide). Ce sont les granulations α ou *éosinophiles* (myélocytes éosinophiles). Elles sont brillantes,

réfringentes et de forme arrondie. Il en est d'autres qui se trouvent dans un grand nombre de cellules et présentent beaucoup d'analogies avec les granulations α; elles s'en distinguent par la coloration noirâtre qu'elles prennent dans le mélange éosine-aurantia-nigrosine et dans le triacide; ce sont les *pseudo-éosinophiles* ou granulations β. On trouve aussi des éléments contenant des granulations dites *basophiles* qui ne se colorent que par les couleurs basiques d'aniline, c'est-à-dire le bleu de méthylène, le violet de dahlia, la thionine, qui leur donne une teinte tirant sur le rouge (granulations γ et δ). Enfin les cellules, qui déjà sur des préparations par simple impression se montrent de beaucoup les plus nombreuses, sont celles qui présentent des granulations *neutrophiles* ou ε. Ces granulations ne fixent ni les couleurs acides ni les couleurs basiques d'aniline; elles apparaissent dans les préparations ainsi traitées comme des grains incolores qui, situés au-devant du noyau et dans le protoplasma, donnent à la cellule un aspect perforé; la même apparence s'observe d'ailleurs dans les cellules à grains basophiles colorées par les couleurs acides, l'éosine par exemple. Si ces matières colorantes séparées n'ont aucune action sur les granulations neutrophiles, il n'en est plus de même quand on emploie un mélange de substances acides et basiques, notamment le réactif triacide d'Ehrlich. Ce dernier colore les granulations éosinophiles en orange, les neutrophiles en violet, l'hémoglobine en orange, les basophiles restant incolores. Telles sont les granulations que l'on peut trouver dans les myélocytes. Ce sont les mêmes grains que l'on constate dans les polynucléaires du sang circulant. Voilà déjà une raison pour supposer qu'il y a des rapports intimes entre ces deux ordres d'éléments cellulaires. Cette conception trouve une nouvelle confirmation dans une constatation assez simple. Entre le myélocyte et le polynucléaire du sang on observe toute une série d'intermédiaires. On peut suivre toutes les étapes de la transformation de l'élément à noyau arrondi et régulier de la moelle en leucocyte à noyau irrégulier et déchiqueté ou polynucléaire du sang. Ce sont d'abord des cellules pourvues d'un noyau ovalaire, mais très allongé : à un degré de plus, le noyau subit un étranglement à la partie centrale, ou bien présente quelques bosselures, quelques irrégularités; sou-

vent il est contourné en fer à cheval; de telle sorte qu'il finit par donner à la cellule l'aspect du polynucléaire typique qui se trouve également dans le tissu médullaire. Ajoutons que tous ces éléments contiennent des granulations spécifiques. Ainsi la filiation s'établit nettement et facilement : le myélocyte à gros noyau ovalaire donne naissance au globule blanc polynucléaire que nous retrouvons dans le sang.

Ces éléments conservent leur spécificité pendant toute leur évolution; jamais, par exemple, on ne voit un éosinophile se transformer en neutrophile, jamais une même cellule ne contient plusieurs espèces de granulations, comme l'a prétendu Arnold. Ces différentes variétés semblent former, sinon des espèces distinctes, du moins des séries parallèles d'éléments. Ehrlich a montré cependant que les myélocytes éosinopiles très jeunes possèdent une certaine affinité pour les substances basiques; mais cette affinité disparaît rapidement; ce fait explique peut-être les résultats divergents de certains auteurs.

En résumé, on observe dans la moelle des os des mononucléaires à granulations ou myélocytes et tous les intermédiaires entre ceux-ci et les polynucléaires granulés; enfin, on trouve également un certain nombre de polynucléaires à granulations, tels qu'ils existent dans le sang.

b) Série hémoglobique. — Dans la moelle des os se forment également les globules rouges du sang; on y constate en effet la présence de toute une série d'éléments particuliers contenant de l'hémoglobine; ces cellules doivent être décrites avec soin.

Ce sont d'abord les *globules rouges nucléés*, qui ont été découverts presque simultanément par Neumann et par Bizzozzero. Ils sont caractérisés par ce fait qu'ils possèdent un protoplasma présentant les réactions de l'hémoglobine et qu'ils contiennent un noyau. On ne les observe bien qu'en étudiant des préparations obtenues par impression de la moelle sur une lame. La plupart d'entre eux sont remarquables par l'affinité extrêmement vive de leur noyau pour les colorants nucléaires; ils rentrent dans la classe des *normoblastes* d'Ehrlich. Ce sont des cellules ayant à peu près le volume des globules rouges ordinaires, c'est-à-dire mesurant de 6 à 8 μ de diamètre;

souvent ronds, à contours nets comme les hématies, ils présentent parfois un contour un peu irrégulier, ovalaire ou polyédrique par pression réciproque. Le noyau fixe énergiquement la matière colorante ; dans les préparations traitées par l'éosine et l'hématéine, il prend une teinte uniformément noire, sans trace de réseau chromatique ; il ressemble à une tache d'encre, et, par l'intensité, de la coloration, appelle aussitôt l'attention de l'observateur. Ce noyau est nettement délimité par un contour qui semble fait à l'emporte-pièce ; il est régulièrement arrondi et, en général, peu volumineux : il ne dépasse pas 3 μ dans une cellule de 6 à 7 μ et souvent il est beaucoup plus petit. Quelques cellules renferment deux noyaux, parfois de dimensions inégales ; quelques autres en contiennent trois ou quatre, mais cela est exceptionnel. Le noyau est tantôt situé au centre du normoblaste tantôt rejeté vers la périphérie ; dans certains cas, il devient tangent au bord, parfois même il est à moitié expulsé de la cellule ; mais ce dernier aspect a été considéré comme dû à un artifice de préparation.

On observe encore quelques cellules volumineuses mesurant en moyenne 10 μ. ; elles renferment un noyau qui se colore en noir comme celui des précédentes, mais d'une façon moins uniforme, et dont les dimensions sont beaucoup plus considérables : au lieu d'être régulièrement arrondi, ce noyau est déchiqueté et dessine parfois une sorte de rosace, dont les prolongements radiés pénètrent dans la mince couche protoplasmique qui l'entoure.

Le protoplasma des normoblastes se colore en rouge cuivre par l'éosine, ce qui tient à la présence d'hémoglobine. Mais cette substance, comme l'a montré M. Malassez, est moins adhérente que dans les hématies ordinaires. Elle disparaît facilement dans les préparations imparfaitement fixées ; il est, le plus souvent, impossible de la constater dans les coupes, alors que les globules rouges sont parfaitement colorés et différenciés.

D'autres hématies nucléées ont un aspect différent. Ce sont des cellules volumineuses dont le noyau, beaucoup moins coloré, présente une teinte violet clair avec quelques taches plus foncées. Entre ces éléments et les normoblastes typiques, on trouve tous les intermédiaires : on voit le noyau devenir de plus en plus petit et de plus

en plus foncé, comme si la substance nucléaire se concentrait. A mesure que le noyau diminue, la couche protoplasmique devient plus grande et plus riche en hémoglobine. Enfin, on trouve parfois des globules rouges, de volume moyen, qui contiennent un noyau en couronne, formé par un petit réseau de substance nucléaire dont M. Malasseza comparé l'aspect à celui du corail (noyau coralliforme).

Ajoutons que l'on trouve quelques rares normoblastes présentant des figures karyokinétiques.

c) *Cellules géantes.* — Les cellules géantes se présentent sous plusieurs aspects. Leur protoplasma est coloré en rose plus ou moins foncé et, quelquefois, prend vivement la couleur. Leur forme est variable : tantôt les éléments sont arrondis, tantôt triangulaires ou ovalaires, parfois irréguliers. Ils mesurent en général de 27 à 40 μ. Quelques-uns, très petits, n'ont que 21 μ 5 et contiennent un gros noyau vésiculeux assez analogue à celui des myélocytes. Le noyau, vivement teinté en violet, présente des dimensions qui varient en général de 16 à 20 μ. Il peut affecter plusieurs dispositions : souvent il forme au centre de la cellule une masse arrondie d'aspect mûriforme ; à un très fort grossissement, il paraît constitué par une sorte de masse cylindroïde contournée sur elle-même, d'où s'échappent des bourgeons latéraux. Le noyau est limité par une mince membrane nucléaire et parcouru par un fin réseau chromatique avec des points nodaux ; il siège le plus souvent au centre de la cellule, mais se trouve quelquefois refoulé vers l'un de ses pôles. Le noyau n'est pas toujours unique ; on peut trouver cinq à six noyaux secondaires, moins colorés que ceux des cellules précédentes et groupés en fer à cheval ou en couronne. Enfin il existe quelques rares cellules géantes mesurant en moyenne 24 μ, arrondies et semblant simplement constituées par un noyau.

Moelle osseuse de l'homme adulte. — Nous avons étudié la disposition du tissu médullaire de l'homme adulte, en prélevant la moelle au niveau du tiers supérieur du fémur suivant le procédé que nous avons indiqué.

Ce qui frappe tout d'abord quand on examine à un faible grossissement une coupe de moelle osseuse humaine normale, c'est qu'elle n'est pas, comme celle du lapin, nettement divisée en trois

régions; on ne trouve pas un sinus central avec son artère, une couche moyenne aréolaire et une zone corticale formée par un tissu fibrillaire condensé et bourré de cellules. On constate sur la coupe la présence de plusieurs sinus, dans lesquels se terminent les lacunes pleines de sang qui occupent l'intérieur des travées du tissu aréolaire. Ces sinus sont beaucoup plus petits et beaucoup moins bien délimités que chez le lapin. Quelques-uns, entourant plus ou moins régulièrement une artère, semblent former le centre d'une petite région distincte, d'une sorte de lobule. Mais cette distribution est loin d'être régulière : bien des sinus ne contiennent pas de vaisseaux, et, d'autre part, il existe des artères volumineuses qui ne sont pas renfermées dans la cavité d'un sinus ou qui ne sont pourvues que d'une gaine très incomplète; enfin, parfois, on ne voit aucun vaisseau sanguin. Cependant, quand on examine une moelle pathologique, et que l'on compare des parties proliférées à d'autres qui le sont moins, il semble que la distribution des modifications de la moelle soit plus ou moins nettement commandée par la disposition des sinus. On voit enfin, sur la coupe, des artérioles assez nombreuses et quelquefois des veines à parois normalement constituées.

La moelle osseuse de l'homme est formée, comme celle du lapin, par un tissu aréolaire à mailles remplies de graisse; mais les travées sont plus déliées et les globules rouges qu'elles renferment sont plus abondants. Par contre, le nombre des cellules est beaucoup moins considérable. A peine voit-on par places une ou deux cellules appartenant pour la plupart au groupe des normoblastes ou des myélocytes. Quelques-uns de ces derniers contiennent des granulations éosinophiles. Fait remarquable, on ne rencontre pas de cellules géantes à l'état normal. La moelle de l'homme est donc beaucoup moins riche en éléments cellulaires que la moelle du lapin adulte; elle semble présenter une tendance plus marquée vers l'évolution conjonctive, car elle renferme un grand nombre de cellules fusiformes appliquées contre les parois trabéculaires.

Non seulement il n'y a pas de couches séparant les différentes parties de la moelle et délimitant des lobules nets, mais même à la périphérie de la coupe on ne voit pas de couche corticale formée

par la condensation des fibrilles comparable à celle qu'on trouve chez le lapin. La moelle humaine est simplement limitée à la périphérie par une fibrille un peu plus épaisse que celles du reste de la coupe.

RÉACTIONS DE LA MOELLE OSSEUSE

Recherches expérimentalee sur lee modifications de la moelle osseuse dans lee suppurations (avec M. le docteur G.-H. Roger). *Société de biologie,* 12 décembre 1896, p. 1038.

Action de la toxine et de l'antitoxine diphtérique eur la moelle oeeeuee (avec M. le docteur G.-H. Roger.) *Société de biologie,* 9 janvier 1897, p. 14.

Des modifications de la moelle osseuse produites par le staphylocoque et eee toxines (avec M. le docteur G.-H. Roger). *Société anatomique,* 19 février 1897, p. 193.

Modificatione de la moelle osseuee dans les infections staphylococciques (avec M. le docteur G.-H. Roger). *Presse médicale,* 13 mars 1897, p. 113.

Modifications de la moelle osseuse humaine dans l'infection etaphylococcique (avec M. le docteur G.-H. Roger). *Société de biologie,* 27 mars 1897, p. 322.

Influence des injections sous-cutanées de sérum normal et thérapeutique eur la moelle osseuse (avec M. le docteur G.-H. Roger). *Société de biologie,* 10 avril 1897, p. 363.

Modifications de la moelle osseuse dans l'infection charbonneuse (avec M. le docteur G.-H. Roger). *Société de biologie,* 27 juillet 1897, p. 747.

La moelle osseuse des tuberculeux. *Société de biologie,* 26 mars 1898, p. 342.

Moelle osseuse des tuberculeux et histogénèse du tubercule. Thèse de Paris, 1898.

Dee modifications histologiques et chimiques de la moelle oaseuse aux différsnts âges et dane l'infection etaphylococcique (avec M. le docteur G.-H. Roger). *Société de biologie*, 25 mars 1899, p. 233.

Etude histologique et chimique de la moelle osseuae dans l'intoxication phoaphorée (avec M. le docteur G.-H. Roger). *Société de biologie*, 27 mai 1899, p. 436.

La moelle oeaeuse à l'état normal et dans les infections (avec M. le docteur G.-H. Roger). *L'OEuvre médico-chirurgical*, n° 21, 10 décembre 1899.

Des modifications histologiques de la moelle osseuae dana l'inanition (avec M. le docteur G.-H. Roger). *Société de biologie*, 5 mai 1900, p. 417.

Des modificationa chimiques de la moelle osseuse dans l'inanition (avec M. le docteur G.-H. Roger). *Société de biologie*, 5 mai 1900, p. 419.

Origine des leucocytes dans la moelle osseuse à l'état normal et dans lea infsctions. *XIIIe Congrès de médecine* (section de pathologie générale), 4 août 1900.

La moslle oaseuae dana la variole (avec MM. G.-H. Roger et Emile Weil). *Société anatomique*, 13 juillet 1900, et *Archives de médecine expérimentale*, septembre 1900, p. 546.

La réaction de la moelle des os ne se traduit pas seulement par des modifications cellulaires, indices d'une activité plus grande, mais encore par des changements topographiques qu'on peut constater facilement sur les coupes, même en les examinant à l'œil nu. La moelle osseuse donnant naissance aux cellules douées de propriétés phagocytaires, quand celles-ci seront plus nombreuses dans le sang, le tissu médullaire renfermera, en plus grande quantité, les cellules d'origine ou myélocytes, les formes intermédiaires, enfin les polynucléaires eux-mêmes. Par conséquent le tissu sera envahi par d'innombrables cellules de toute espèce qui transforment la coupe en une véritable nappe cellulaire. En donnant naissance à

ces leucocytes destinés à englober, à digérer, à détruire les germes pathogènes, la moelle osseuse joue donc un rôle de première importance dans la défense de l'organisme; elle lui fournit l'armée qui détruira l'envahisseur. Aussi est-ce au moment du danger que ce tissu devient le plus actif.

La réaction de la moelle osseuse s'observe dans des circonstances multiples. Prenons comme exemple l'infection staphylococcique que nous avons étudiée tout d'abord.

Si l'on emploie une culture de virulence moyenne, on peut suivre facilement les modifications qui se produisent dans la moelle osseuse, à la suite d'une inoculation sous-cutanée. Quarante-huit heures après l'injection de 1 centimètre cube de culture sous la peau du lapin, la lésion locale, c'est-à-dire la suppuration, commence. A ce moment la leucocytose est à son maximum; on trouve, en effet, que les leucocytes se sont élevés de 12 ou 15 mille à 30 ou 40 mille par millimètre cube. Si on sacrifie l'animal, on constate que la moelle est rouge et un peu diffluente. Sur les coupes histologiques, on retrouve facilement la structure aréolaire normale; mais le tissu est fortement congestionné, les travées sont pleines de globules rouges. En même temps, les cellules médullaires ont augmenté de nombre; elle sont surtout abondantes dans les parties périphériques.

Au troisième jour, bien que la leucocytose ait légèrement diminué, les modifications sont beaucoup plus accentuées et plus étendues. Le grand sinus est bourré de cellules. L'aspect aréolaire, nettement dessiné à la périphérie, est à peine marqué dans les parties centrales de la zone moyenne; les cellules ont tout envahi; elles forment une large nappe, dans laquelle on ne distingue qu'en certains points quelques aréoles, extrêmement petites, qui rappellent encore la disposition normale.

Le cinquième jour, la moelle est simplement constituée par des cellules entremêlées à des globules rouges et accumulées en grand nombre sur certains points. Le tissu est traversé par des fibrilles fortement épaissies et anastomosées de façon à former des logettes pleines de cellules : il n'y a plus trace de la disposition normale, plus d'aréoles pleines de graisse.

Au bout de quinze jours, on constate en quelque sorte la régression du processus : comme chez l'animal précédent les fibrilles sont fortement épaissies ; elles circonscrivent également des loges pleines de cellules ; en quelques endroits, les éléments cellulaires sont disposés de telle façon qu'on aurait pu croire, au premier abord, qu'il s'agissait d'un acinus glandulaire. Mais ce qui différencie cette préparation de la précédente, c'est que la congestion n'existe plus, que les cellules sont moins nombreuses ; sur plusieurs points, la disposition normale tend à reparaître : on trouve de nouveau des aréoles pleines de graisse, remarquables seulement par leurs petites dimensions.

Les éléments cellulaires de toutes les variétés sont augmentés de nombre. Mais ce sont surtout les myélocytes ou gros mononucléaires à granulations qui sont abondants. Outre ces cellules spéciales à la moelle des os, on constate que les formes intermédiaires entre celles-ci et les polynucléaires sont également proliférées. Cette augmentation ne porte pas sur toutes les variétés de myélocytes. Les cellules contenant des grains neutrophiles sont de beaucoup les plus nombreuses, ce qui répond à la leucocytose polynucléaire neutrophile que provoque l'infection staphylococcique. Cette abondance des éléments neutrophiles permet de différencier une moelle qui a réagi sous l'influence de l'infection, d'une moelle de jeune animal. Dans cette dernière, ce sont les éosinophiles qui prédominent.

En même temps que le nombre des cellules est augmenté, leur volume est souvent plus grand qu'à l'état normal. Certaines présentent des indices d'irritation ; le noyau est plus foncé, la chromatine plus colorée ; ou bien le noyau est très volumineux et vésiculeux. Par places on trouve de petits amas de grosses granulations se colorant comme la substance nucléaire, et représentant sans doute des vestiges de noyaux fragmentés.

Les cellules éosinophiles sont également plus nombreuses qu'à l'état normal, mais elles sont bien moins abondantes que les éléments précédents.

Mélangés aux autres variétés de cellules, on trouve encore des

globules rouges nucléés, qui sont très nombreux et augmentés de volume.

Les cellules géantes sont abondamment répandues. On constate par places un assez grand nombre de gros noyaux mûriformes, fortement colorés par l'hématéine. Mais ce sont les grosses cellules géantes qui prédominent. Chez les animaux tués au bout de quarante-huit heures, elles ont le même aspect qu'à l'état normal, mais sont déjà plus volumineuses : elles mesurent 45 et même 50 μ au lieu de 27 à 40 μ. Au troisième jour, on en voit qui se sont allongées de façon à former des ellipses qui mesurent 64 sur 30 μ et même 85 sur 40 μ; d'autres présentent des prolongements; d'autres enfin ne sont plus pourvues de contours nets, de sorte que leurs limites deviennent indécises. Dans plusieurs cellules, les noyaux sont fragmentés et quelquefois les fragments sont disposés en traînées parallèles. Ailleurs les noyaux se colorent mal; ils peuvent même disparaître et la cellule n'est plus constituée que par une masse uniformément rose. Les noyaux présentent parfois de petites vacuoles; mais c'est surtout dans le protoplasma qu'on en observe. On voit aussi, par places, des cellules géantes contenant dans leur intérieur une ou plusieurs cellules plus petites, qui ont sans doute pénétré dans le protoplasma de la grande cellule, puisque celle-ci ne semble pas douée de mouvements actifs. Les cellules englobées ne sont représentées que par un noyau ou un fragment de noyau, situé dans une sorte de vacuole, c'est-à-dire entouré d'une zone incolore qui représente peut-être le reste du protoplasma devenu incapable de fixer les matières colorantes.

Les jours suivants, le nombre et l'aspect des cellules géantes ne se modifient guère : on trouve encore des inclusions de cellules, des modifications du noyau, des vacuoles protoplasmiques, mais on ne voit plus de cellules à prolongements. C'est le même aspect au quinzième jour, seulement les lésions dégénératives et les vacuoles sont plus rares.

En somme, tous les éléments cellulaires augmentent de nombre et de volume, ils sont en état de suractivité; ils finissent par constituer la totalité du tissu médullaire, et leur développement a pour conséquence nécessaire la disparition de la graisse. L'élément inerte

qui forme à l'état normal, ou plutôt à l'état de repos, la plus grande partie du tissu, cède la place aux éléments actifs. Mais, contrairement à ce qu'aurait pu faire supposer le développement si considérable des cellules, on ne trouve que fort peu de figures karyokinétiques.

Ajoutons qu'il existe par places des masses pigmentaires arrondies, réfringentes, formées souvent de plusieurs grains accolés, dont la teinte est jaunâtre sur les coupes non colorées, jaune rosé avec reflets cuivrés dans les préparations traitées par l'éosine. Rarement libres, ces masses sont le plus souvent contenues dans le protoplasma des cellules. Elle se colorent en noir par le sulfhydrate d'ammoniaque; elles sont donc constituées par des sels de fer. Par contre, le ferrocyanure de potassium et l'acide chlorhydrique ne les colorent pas en bleu de Prusse; mais si l'on détruit au moyen de la potasse les matières organiques qui entourent les granulations pigmentaires et empêchent les réactifs de les atteindre, la coloration bleue apparaît. La présence de ces amas de pigment semble indiquer que les éléments chargés d'hémoglobine se détruisent dans la moelle qui est devenue active.

Les modifications histologiques qui surviennent dans la moelle osseuse sous l'influence de l'infection, s'accompagnent de modifications chimiques. La graisse se résorbe, tandis que l'eau, les albumines, les matières insolubles augmentent de quantité. Il en résulte que le tissu perd les caractères qu'il avait acquis chez l'adulte et reprend la constitution qu'il possédait dans le jeune âge.

	ANIMAUX NORMAUX				ANIMAUX INOCULÉS			
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
Poids	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.
des animaux.	910-1010	1830	2295-2315	2880	2700	2330	2375	2420-2550
Analyse chimique								
Eau	75,39	51,69	31,9	34 »	52,75	4,98	77,97	77,9
Graisse	11,26	32,75	50,76	50 85	27,53	9,59	»	4 01
Alb. soluble	2,05	1,53	0,77	1,03	1,57	2,77	4,14	2,65
Mat. insol.	8,51	3,23	2,76	3,77	5,99	4,16	7,86	10,19
Totaux. . .	97,21	89,20	86,19	89,65	87,84	91,30	89,97	94,75

Remarques. — Exp. III. — Analyses portant sur deux lapins très vieux, au laboratoire depuis près d'un an.

Exp. V. — Inoculation sous-cutanée. Phlegmon localisé. Animal tué le quatrième jour.

Exp. VI. — Inoculation intrapéritonéale. Péritonite. Mort au troisième jour.

Exp. VII. — Inoculation intraveineuse. Septicémie. Mort au troisiéme jour (graisse non dosée).

Exp. VIII. — Inoculation intraveineuse à plusieurs reprises. Septicémie. Mort au onziéme jour.

Parmi les infections aiguës, l'infection streptococcique provoque des modifications semblables à celles de l'infection staphylococcique. Les résultats sont analogues dans le charbon : les myélocytes sont trés nombreux; il y a beaucoup de globules rouges nucléés et des cellules géantes, mais en même temps les éléments subissent rapidement la dégénérescence et la nécrose. Il nous faut citer encore les infections colibacillaire et typhique, qui déterminent chez le lapin l'apparition d'hématies nucléées dans le sang : ce phénomène semble indiquer, comme l'admet M. Dominici, une réaction de la moelle osseuse. MM. Haushalter et Spillmann ont déterminé aussi des réactions médullaires dans des circonstances très variées. Leurs expériences ont porté sur une série de 28 jeunes animaux d'espèces différentes. Ils ont inoculé dans les veines ou sous la peau des toxines de colibacille et de staphylocoque, injecté du staphylocoque dans la trachée, fait ingérer du coli délayé dans du lait; en même temps ils ont placé certains animaux dans des conditions hygiéniques défavorables. Dans tous les cas, les cellules médullaires ont proliféré à des degrés divers.

Les modifications ne sont pas moins marquées dans les infections chroniques. La moelle réagit énergiquement dans la tuberculose ; qu'on utilise la variété humaine ou la variété aviaire, le résultat est analogue. La prolifération porte surtout sur les myélocytes; les cellules géantes sont nombreuses et volumineuses et présentent de nombreuses figures d'inclusion cellulaire. On peut trouver également des lésions.

On tend à admettre actuellement que les agents infectieux n'agissent que par les toxines auxquelles ils donnent naissance. Cette conclusion peut-elle s'appliquer au tissu médul-

laire? On est d'autant plus porté à l'admettre que de nombreuses expériences, dont quelques-unes ont été publiées, dont la plupart sont restées inédites, nous ont montré que les poisons les plus divers peuvent amener une prolifération des cellules médullaires : c'est ce que nous avons constaté avec le phosphore, le sublimé, l'arséniate de soude, l'oxyde de carbone. Mais ce qui est encore plus démonstratif, c'est que les toxines microbiennes agissent comme les agents figurés.

Cette notion de l'action des microbes, par l'intermédiaire des toxines, ne nous semblant pas suffisamment précise, nous avons cherché si le staphylocoque ne produit pas une substance plus particulièrement apte à amener la réaction de la moelle. une sorte de stimuline médullaire. Dans ce but nous avons injecté comparativement à des lapins des cultures de staphylocoque stérilisées par la chaleur ou par les antiseptiques et des extraits de ces cultures, c'est-à-dire les matières que l'alcool précipite ou celles qu'il dissout. Chez tous, nous avons trouvé, dans la moelle, des modifications analogues à celles qu'on observe avec le microbe vivant; il y avait seulement quelques différences suivant les quantités introduites ou le liquide employé : l'extrait alcoolique, par exemple, s'est montré peu actif. Il est donc légitime de conclure que tous les produits staphylococciques ont le pouvoir de mettre en jeu l'activité de la moelle osseuse; ainsi s'explique le retentissement si curieux que provoque dans le tissu médullaire une suppuration même circonscrite.

Aussi bien l'explication n'est-elle pas complète et ne contente-t-elle pas tout à fait l'esprit. On peut se demander comment ces produits toxiques agissent sur le tissu médullaire; vont-ils directement impressionner la moelle osseuse, ou bien déterminent-ils la réaction par l'intermédiaire du système nerveux? Pour résoudre cette question, nous avons sectionné le sciatique ou pratiqué des hémisections de la moelle épinière chez des animaux dont les uns ont été gardés comme témoins, dont les autres ont été inoculés avec du staphylocoque. Dans aucun cas nous n'avons trouvé de différence à l'examen histologique entre le côté énervé ou hémisectionné et le côté opposé. Ces constatations négatives semblent

démontrer que ce n'est pas le système nerveux qui détermine la réaction de la moelle osseuse; elles donnent un puissant appui à l'opinion d'Ehrlich, qui admet que, dans la leucocytose polynucléaire neutrophile, les bactéries sécrètent des substances ayant une action chimiotactique positive pour les neutrophiles et négative pour les éosinophiles. L'éosinophilie serait due à l'action directe des tissus nécrosés et de leurs produits. Ces substances, charriées par le sang, iraient actionner directement la moelle osseuse.

La réaction de la moelle osseuse, au lieu de porter surtout sur les myélocytes neutrophiles, peut se localiser sur les *éléments hémoglobinifères*. Il se produit alors une réaction normoblastique du tissu médullaire. C'est ce que l'on observe quand on injecte du *sérum antidiphtérique* sous la peau d'un lapin.

Le sérum de lapin normal et de cheval, le sérum antitétanique ont une action analogue, mais infiniment moins vive et moins élective que le sérum antidiphtérique; ce dernier détermine des modifications si particulières qu'il est facile de reconnaître au microscope les coupes de moelle provenant d'animaux ayant reçu l'antitoxine diphtérique.

Il est une circonstance assez inattendue où la moelle osseuse présente des indices de suractivité, c'est dans l'*inanition*.

Si on examine la moelle osseuse de lapins sacrifiés en plein jeûne, on constate que les cellules médullaires ont abondamment proliféré. En même temps les fibrilles sont épaissies et comme œdémateuses. Les cellules graisseuses sont profondément modifiées : leur graisse est remplacée par une substance grenue, parcourue par une sorte de fin réseau qui va s'insérer sur les parois de l'aréole; le noyau gonflé a émigré au centre de l'élément.

Chez des animaux soumis d'abord au jeûne, puis remis au régime ordinaire, on voit disparaître d'abord les modifications des cellules graisseuses et conjonctives. La prolifération cellulaire persiste plus longtemps. Mais, tandis que dans le jeûne les myélocytes neutrophiles prédominent, les moelles des animaux ayant repris l'alimentation sont remarquables par le nombre considérable de globules rouges nucléés qu'elles contiennent. Enfin, au bout d'un temps variable, la moelle reprend son aspect normal.

L'analyse chimique de la moelle osseuse de lapins inanitiés montre que l'eau, qui, à l'état normal, oscille autour de 32 p. 100, peut dépasser 80 p. 100 ; en même temps la graisse se résorbe, de 50 p. 100 elle peut tomber au-dessous de 1 p. 100. Les albumines solubles, de 0,77, montent à 3 ou 4 ; les matières insolubles, au lieu de 2,47, atteignent 3,5 ou 4 p. 100.

Chez les animaux qui ont repris l'alimentation, les chiffres tendent à revenir à la normale. Cependant la proportion d'albumine et de substances insolubles reste assez élevée. Il semble donc que la moelle osseuse, qui a subi de si profondes modifications sous l'influence du jeûne, ne revient pas à son état primitif, même après une période prolongée d'alimentation.

*
**

L'étude de l'anatomie pathologique de LA MOELLE OSSEUSE DE L'HOMME nous a permis de constater des modifications réactionnelles. analogues à celles que nous avons déterminées chez l'animal. Cependant la réaction se produit moins facilement, elle est souvent moins marquée et moins intense. Cela tient à ce que la moelle osseuse diaphysaire de l'homme adulte n'est plus représentée que par du tissu cellulo-graisseux ; elle semble avoir perdu une grande partie de son activité ; aussi une incitation plus violente ou plus prolongée est-elle nécessaire pour la lui rendre.

La réaction neutrophile s'observe dans la tuberculose, la staphylococcie, etc.

Par contre, le purpura s'accompagne d'une réaction médullaire portant sur les cellules à hémoglobine. Si nous comparons les cas où on a observé la réaction normoblastique chez l'homme, nous voyons qu'il s'agit surtout de maladies qui déterminent des hémorragies du côté de la peau et des organes. Il y a peut-être un rapport à établir entre les phénomènes hémorragiques et l'état de la moelle. Peut-être, en examinant avec soin le tissu médullaire dans tous les cas de ce genre, arriverait-on à éclaircir la physiologie pathologique de certaines manifestations hémorragiques multiples dans les infections et les intoxications, manifestations dont les causes et le mécanisme sont encore obscurs.

A côté de ces modifications réactionnelles on note souvent de vraies lésions de la moelle des os, portant : sur les cellules (altération et disparition du noyau, dissolution de la chromatine, nécrose) ; sur le tissu conjonctif (sclérose) ; sur les vaisseaux (endartérite, péri-artérite, dégénérescence amyloïde). Enfin, des tubercules miliaires peuvent se développer dans le tissu médullaire.

*
* *

Nous avons étudié la moelle osseuse dans la variole ; voici les conclusions de ce travail :

1° La réaction de la moelle osseuse dans la variole est souvent peu intense, ce qui concorde avec le peu d'intensité de la leucocytose ou son absence.

2° La délimitation si nette établie par Golgi entre la réaction de la moelle osseuse dans la variole pustuleuse, où elle porterait sur les éléments blancs, et dans la variole hémorragique, où elle agirait sur les globules rouges nucléés, n'est pas légitime. En effet, si ces derniers éléments sont abondants dans un de nos cas, ils sont rares dans un autre.

3° Les éléments qui dominent beaucoup dans toutes les moelles osseuses de varioleux sont les mononucléaires avec ou sans granulations. Il y a donc concordance parfaite entre les formes cellulaires qu'on trouve dans la moelle et celles que l'un de nous a constatées dans le sang.

4° Bien plus, quand une affection secondaire survient dans le cours de la variole, elle est impuissante à produire de la polynucléose. Or, à l'examen de la moelle osseuse de varioleux morts de broncho-pneumonie, on ne trouve presque pas de polynucléaires : les grands mononucléaires sans granulations sont les plus nombreux comme dans le sang.

5° Outre les phénomènes réactionnels, la moelle osseuse présente souvent des lésions très marquées dans la variole. Celles-ci peuvent porter sur les vaisseaux (artérite, phlébite). Dans certains cas, on voit les travées infiltrées par une substance amorphe qui englobe les cellules. Les éléments cellulaires sont fréquemment atteints

(dissolution de la nucléine ; fragmentation, dissolution, disparition du noyau; disparition des granulations). On trouve souvent des microbes en amas dans les moelles de varioles hémorragiques ou de varioles compliquées d'infection secondaire ; dans un cas de variole hémorragique, on voyait des capillaires bourrés de cocci.

*
* *

L'étude des modifications que présente la moelle osseuse au cours des infections et des intoxications, est un des exemples les plus saisissants qu'on puisse citer des synergies fonctionnelles et des sympathies morbides. Même quand elle paraît limitée à une portion restreinte, même quand elle semble cantonnée en un point circonscrit, l'infection provoque dans l'organisme tout entier des manifestations réactionnelles. Envisagée à ce point de vue, l'histoire des réactions ostéomédullaires nous apparaît comme un chapitre d'une étude plus générale. Il semble cependant que les modifications qui surviennent dans la moelle osseuse sont plus marquées et plus appréciables que dans tout autre tissu. Ces modifications sont de deux ordres : les unes représentent des réactions fonctionnelles; les autres, des altérations pathologiques. Les premières traduisent le réveil de l'activité du tissu ; elles nous font saisir la genèse des éléments cellulaires qui, charriés par le sang, seront transportés aux points attaqués par les germes infectieux et tenteront de les arrêter et de les détruire. Les secondes sont les conséquences de l'attaque dirigée par les agents pathogènes ; elles nous montrent l'étendue des lésions qu'ils peuvent déterminer dans les parties constituantes de la moelle osseuse : cellules, tissu conjonctif, tissu vasculaire.

Ainsi, dans toute infection retentissant sur la moelle osseuse, il faut, à côté des altérations proprement dites, envisager les modifications réactionnelles. Ces modifications ne constituent pas de véritables lésions; elles se trouvent sur la limite indécise qui sépare l'état normal de l'état pathologique. Elles traduisent la lutte de l'organisme contre ses ennemis et nous montrent ses moyens de défense. Décrire l'état anatomique des tissus pendant l'infection,

c'est, en quelque sorte, décrire l'état de la fédération organique pendant la guerre. Les lésions qu'on y constate ne sont que les dégâts et les cadavres résultant de la lutte.

(*Travail des laboratoires de M. le professeur* Bouchard *et de M. le docteur* G.-H. Roger.)
Travail couronné par la Faculté (*prix Saintour*)

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES SUR L'APPENDICITE

Appendicite expérimentale (avec M. le docteur G.-H. Roger). *Société médicale des hôpitaux*, 31 janvier 1896, p. 79.

Recherches expérimentales sur l'appendicite (avec M. le docteur G.-H. Roger). *Revue de médecine*, 20 juin 1896, p. 433.

Appendicites expérimentales par infection sanguine. *Société de biologie*, 13 mars 1897, p. 280.

Les recherches sur la pathogénie de l'appendicite sont à l'ordre du jour. On sait que deux opinions, trop exclusivesl'une et l'autre, sont en présence. Certains admettent que l'appendicite est toujours la conséquence de l'oblitération de la lumière de l'appendice iléo-cæcal et de la formation d'un vase clos. En opposition avec cette théorie, défendue par M. le professeur Dieulafoy, se trouve celle des auteurs qui admettent qu'il s'agit toujours d'une inflammation de la paroi de cet intestin, portant surtout sur les follicules lymphoïdes qui s'y trouvent. Nos recherches expérimentales démontrent que les deux processus s'observent. Si l'on peut déterminer des appendicites expérimentales en liant l'appendice comme je l'ai fait avec M. le docteur G.-H. Roger, il est possible aussi d'observer des lésions appendiculaires à la suite d'injections de microbes dans les veines.

Avant d'aborder ces expériences, nous avons décrit la disposition anatomique et la structure histologique du cæcum et de l'appendice chez le lapin.

Nos recherches ont porté aussi sur la physiologie de l'appendice.

Dans le but d'étudier le liquide de l'appendice, j'ai pratiqué, avec M. le docteur Roger, des fistules appendiculaires sur un certain nombre de lapins. Nous avons obtenu ainsi, en vingt-quatre heures, 15 à 20 centimètres cubes d'un liquide clair, visqueux, alcalin. Ce liquide n'agit ni sur la fibrine, ni sur le saccharose; il possède seulement la propriété, quelque peu banale, de saccharifier l'amidon; enfin, il est dépourvu de toute action bactéricide sur les microbes, notamment le colibacille; il semble donc exercer simplement une action mécanique.

Malgré le développement des vaisseaux qui s'y distribuent, l'appendice absorbe lentement les substances qu'on y introduit; un sel de strychnine, injecté dans l'appendice, tue en 38 minutes; à la même dose, il tue en 26 minutes quand on l'introduit dans le cæcum, en 12 minutes quand on l'injecte dans une anse de l'intestin grêle.

*
* *

La ligature de l'appendice provoque sûrement chez le lapin une appendicite suppurée. Dès le second jour après l'occlusion, la cavité appendiculaire renferme du pus; au troisième ou quatrième jour des adhérences se produisent; puis la poche augmente de volume, de façon à former un kyste purulent, souvent fort volumineux. Grâce à la méthode expérimentale, nous avons pu suivre jour par jour les modifications histologiques que subissent les parois de l'appendice : nous avons constaté qu'il se produit d'abord une nécrose en masse, des hémorragies interstitielles et des ulcérations folliculaires. A une période plus tardive, on ne trouve plus qu'un tissu fibrillaire infiltré de cellules rondes, réunies par places sous forme de nodules. Au début, bien que les lésions occupent toute l'épaisseur de la paroi, les microbes ne se rencontrent que dans les parties superficielles.

La ligature incomplète de l'appendice, l'introduction d'un corps étranger même volumineux, ne produisent aucune lésion.

Pour expliquer la production de l'appendicite par oblitération, on ne peut pas invoquer une exaltation des microbes intestinaux : l'expérience nous a montré, en effet, qu'ils s'atténuent; ce dernier résultat a été confirmé par les recherches de De Klecki (*Annales de l'Institut Pasteur*, juin 1899). Nous pensons donc qu'il faut considérer la lésion comme étant d'origine toxi-infectieuse : la ligature empêche le rejet des produits sécrétés par les microbes de l'appendice; les toxines s'accumulent et exercent sur les parois de l'intestin leur action pathogène.

*
* *

J'ai déterminé, par l'inoculation intraveineuse d'un streptobacille, des appendicites folliculaires chez le lapin. L'appendice était rigide, bosselé; les follicules lymphatiques atteignaient jusqu'à 2 millimètres de diamètre; certains étaient ramollis et laissaient écouler une gouttelette de pus à la coupe.

L'aspect était donc bien différent de celui qu'on observe à la suite de la ligature de l'organe. Nous croyons, en effet, qu'il faut faire une distinction entre l'inflammation aiguë ou chronique de l'appendice, qui peut être d'origine cavitaire ou sanguine, et l'appendicite avec cavité close. L'oblitération d'une partie du canal de l'appendice, favorisée chez l'homme par l'étroitesse du conduit, est un accident survenant au cours des inflammations appendiculaires. Cet accident peut être précoce ou tardif. Précoce, il est dû au gonflement de la muqueuse. Tartif, il est la conséquence soit d'une coarctation des parois, soit d'une obstruction par calcul. Le vase clos, une fois constitué, se remplit de pus. Aussi bien ne pourrait-on comprendre la formation de cette cavité close sans inflammation antérieure, cause de la lésion oblitérante.

(*Travail du laboratoire de M. le professeur* BOUCHARD.)

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES SUR LES PNEUMOCONIOSES

Recherchaa expérimantales sur l'anthracosa pulmonaira (avec M, le docteur Paul Claisse). *Société de biologie*, 15 juillet 1896, p. 849.

État du sang dans les pneumoconioses (avec M. le docteur Paul Claisse). *Société de biologie*, 5 décembre 1896, p. 1020.

Recherches expérimentales sur l'anthracoae pulmonaire (avec M. le docteur P. Claisse). *Société de biologie*, 23 janvier 1897, p. 93.

Recharches expérimentales sur las pnaumoconioses (avec M. le docteur P. Claisse). *Archives de médecine expérimentale*, mars 1897, p. 205.

Ces recharches expérimentales, poursuivies an collaboration avec M. le docteur Paul Claisse, ont porté sur 72 animaux. Les séances quotidiennes dans une cage enfumée se sont renouvelées sans interruption du 26 mars au 20 décembre 1896. Nous avons pris les précautions nécessaires pour éviter la contamination d'animaux sains par des animaux infectés, surtout par des tuberculeux, précaution absolument indispensable dans des expériences aussi longues, dont certaines ont duré jusqu'à dix mois. C'est, à notre avis, ce qui explique pourquoi nos résultats diffèrent de ceux obtenus par d'autres auteurs qui ont vu leurs animaux succomber en grand nombre dans les expériences de ce genre.

Une partie de nos animaux ont été soumis aux inhalations de charbon sans autre action expérimentale.

Avec le mode d'inhalation qua nous avons employé, le charbon apparaît très vite dans les alvéoles, où nous le trouvons déjà chez un de nos animaux après une inhalation d'une demi-heure. Dès ce moment il a franchi la barrière épithéliale et est parvenu aux ganglions bronchiques, où on le voit soit en granulations isolées, soit contenu dans de grosses cellules rondes. Des ganglions il peut

gagner le canal thoracique, ce qui explique son apparition dans la rate et les divers parenchymes, fait qui a été constaté par divers auteurs, en particulier par Inns. Si les séances dans la cage se répètent, on voit progressivement augmenter l'anthracose pulmonaire et ganglionnaire. Mais le rapport entre ces deux répartitions n'est pas fixe. Dès les premières séances, les ganglions deviennent fortement anthracosiques, tandis que la progression semble se faire plus lentement dans le poumon. Longtemps il se fait avec une sorte d'équilibre, qui n'est guère rompu qu'après la 50e séance. Il arrive un moment où l'anthracose ganglionnaire cesse de s'accroître. Les follicules lymphatiques sont délimités, surtout dans la portion la plus éloignée de la périphérie, par de gros amas de charbon qui forment une sorte de thrombose des voies lymphatiques; celles-ci, partiellement obturées, doivent être moins aptes à l'élimination. Après cent séances l'anthracose ganglionnaire est à peine plus sensible, tandis que celle des poumons est considérablement accrue. Mais les doses de charbon nécessaires pour produire cette rupture d'équilibre entre l'absorption et l'élimination sont considérables, et c'est seulement dans les conditions hygiéniques les plus défectueuses de la vie industrielle que l'homme se trouve exposé à des inhalations comparables à celles de nos expériences. On ne doit pas cependant considérer, même chez un sujet sain, l'élimination par les voies lymphatiques comme capable de purger complètement le poumon des poussières inertes. Celles-ci sont absorbées, non seulement par des cellules migratrices, mais aussi par des éléments fixes, et il se produit dans le poumon un phénomène absolument comparable au tatouage de la peau. Il est très appréciable chez deux animaux que nous avons sacrifiés, l'un soixante, l'autre cent vingt jours, après avoir subi une série de 100 et 95 séances dans la cage. Les poumons de ces animaux contiennent encore beaucoup de charbon.

Il se produit donc à la longue, chez nos animaux, une infiltration charbonneuse considérable des poumons et des ganglions bronchiques. Mais c'est là le seul phénomène histologique que nous ayons noté. Nous n'avons pas observé ce qu'Arnold appelle les processus accessoires, pneumonie, broncho-pneumonie. Les poumons sont bien en pleine activité épithéliale; il y a, certes, une réaction au

niveau des alvéoles qui contiennent de nombreuses cellules à poussière; celles-ci, volumineuses, globuleuses, sont chargées de granulations et parfois converties en blocs compacts de charbon. Dans les travées alvéolaires on rencontre encore le charbon en granulations libres ou englobé, mais nous n'avons pas constaté chez nos animaux purement anthracosiques de véritable réaction inflammatoire, de troubles vasculaires congestifs ou diapédétiques. Il semble en somme qu'on assiste à l'exagération d'un phénoméne défensif naturel et non à l'évolution d'un phénoméne morbide.

Les résultats physiologiques de l'anthracose viennent du reste à l'appui de cette conclusion anatomique. En effet, si nous exceptons un cobaye qui est mort au bout de treize séances. avec une congestion pulmonaire dont la cause n'a pu être précisée, et quatre cobayes qui sont morts des suites d'une bataille avec des rats, aucun de nos animaux n'a succombé spontanément, ni même n'a présenté le moindre phénomène morbide. Plusieurs ont eu des grossesses qui se sont toutes normalement terminées.

On pourrait supposer que l'infiltration charbonneuse des poumons, sans troubler la santé, produit au moins une certaine gêne respiratoire. Et pourtant la respiration est restée normale chez tous nos animaux, même au bout de prés de 300 séances, à une époque où le microscope montre les poussières encombrant la cavité et les parois des alvéoles. Ne se fait-il donc pas une suppléance qui permette au champ respiratoire, rétréci par le dépôt des poussières, de suffire aux besoins de l'hématose ?

Diverses recherches ont montré que l'insuffisance respiratoire a pour résultat une augmentation du nombre des globules, de leur diamètre et de leur teneur en hémoglobine. Existe-t-il dans les pneumoconioses des modifications analogues ? Si on les trouve, on pourra en conclure que les pneumoconioses produisent une insuffisance respiratoire. C'est là ce que nous nous sommes proposé d'élucider en examinant le sang d'animaux anthracosiques.

Nous avons d'abord déterminé la dimension, le nombre moyen des globules et la richesse en hémoglobine chez deux cobayes sains. Trois prises de sang nous donnent un nombre moyen de 6.293.000 globules. La dimension moyenne est de 7 μ,061 avec

une proportion moyenne de gros globules (8 μ et au dessus) de 3/100. La richesse en hémoglobine correspond à peu près à la division 57 de l'hémomètre Fleischl.

Chez un premier cobaye anthracosique (93 séances dans la fumée), nous obtenons les moyennes suivantes :

Nombre	6.231.000
Dimension	7 μ 359
Proportion de gros globules	14 p. 100
Hémoglobine	50

Chez un deuxième cobaye anthracosique (250 séances), les moyennes sont :

Nombre	6.200.000
Dimension	7 μ 052
Proportion de gros globules	5 p. 100

Une seconde mensuration chez le même animal, 10 jours plus tard (260 séances), nous donne une dimension moyenne de 6 μ 954 avec une proportion de gros globules de 1/100. Hémoglobine = 55.

Chez un troisième cobaye anthracosique (93 séances), tuberculisé un mois avant l'examen actuel, déjà très malade et fortement dyspnéique (resp. = 120), nous obtenons les moyennes.

Nombre	5.518.000
Dimension	7 μ 840
Proportion de gros globules	37 p. 100

Chez un cobaye tuberculeux non anthracosique inoculé en même temps que le précédent, lui servant de témoin (animal déjà amaigri, mais moins dyspnéique), nous avons les moyennes :

Nombre	4.774.000
Dimension	7 μ 016
Proportion de gros globules	7 p. 100.

Envisageons maintenant l'ensemble des résultats. On peut faire les constatations suivantes :

Chez un cobaye à la fois anthracosique et tuberculeux, qui a une forte dyspnée, il existe des modifications du sang, hypoglobulie, augmentation de diamètre, proportion exagérée de gros globules.

Chez les animaux purement anthracosiques et en bonne santé, le sang est à peine différent de la normale comme nombre, diamètre de globules, richesse en hémoglobine.

Des pneumoconioses peuvent donc atteindre un degré très élevé sans déterminer de troubles fonctionnels, ni de modification correspondant à une réaction défensive de l'organisme contre l'anhématose. On peut, par conséquent, considérer la présence de poussières inertes dans le poumon comme peu nuisible aux échanges respiratoires.

En résumé, de tout ce qui précède nous pouvons conclure que l'anthracose, dans les conditions où nous l'avons produite, ne détermine pas de lésions anatomiques, ni de troubles physiologiques importants, et qu'à elle seule elle ne constitue pas un état morbide.

Nous avons donc le droit d'affirmer que les affections diverses, décrites en pathologie humaine au chapitre pneumoconiose, ne sont pas dues directement à l'action des poussières sur le poumon. Elles ne peuvent s'expliquer que par un processus surajouté; les lésions ulcéreuses en particulier, les cavernes de la phtisie anthracosique, attribuées à la seule action nocive de certaines poussières, doivent être dues à des infections locales, dont la relation étiologique avec les pneumoconioses sera précisée plus loin. Parmi ces infections secondaires, il faut certainement réserver une large place à la tuberculose; nous en retrouvons divers stigmates dans beaucoup des observations de pneumoconioses ulcéreuses recueillies à une époque où manquait le contrôle bactériologique. L'absence de granulations tuberculeuses dans certains cas de phtisie anthracosique est un argument employé par divers auteurs pour prouver l'action pathogène des poussières ; mais cet argument a perdu de sa valeur puisque, en dehors de la tuberculose, on connaît aujourd'hui d'autres affections capables de produire des cavernes, syphilis, actinomycose, aspergillose, etc., et qu'on peut d'ailleurs rencontrer des formes de tuberculose chronique sans gra-

nulations récentes. Le rôle important de la tuberculose a d'ailleurs été relevé par divers auteurs, en particulier Lancereaux, Tripier, Boulland. Mais la tuberculose n'est certes pas seule en cause, et dans la genèse des divers accidents doivent intervenir tous les agents pathogènes habituels des infections bronchiques.

Il serait utile d'examiner, à ce point de vue, des pneumoconioses humaines, en employant les méthodes histo-bactériologiques modernes. L'expérimentation nous montre en tout cas qu'il ne peut exister de phtisies anthracosiques, sidérosiques, etc., au sens strict de l'expression, mais bien de l'anthracose, de la sidérose, etc., chez des tuberculeux, des syphilitiques, etc. Les poussières inertes n'ont pas une action pathogène directe : de quelle nature est leur action indirecte? C'est ce que nous allons maintenant étudier.

*
* *

L'influence des pneumoconioses sur l'évolution des états morbides est négligeable quand les poussières inhalées sont de très petites dimensions; leur migration à travers la paroi alvéolaire et dans les tissus pulmonaires se fait alors sans incident. Au contraire les poussières volumineuses, à surface anguleuse, peuvent se fixer dans les bronchioles; leur histoire est alors celle des corps étrangers des voies aériennes : le traumatisme local créé par leur présence prépare un terrain sur lequel vont se développer les microbes inhalés et produit ainsi des infections secondaires aiguës ou chroniques qui peuvent avoir une grande influence sur l'évolution d'un état morbide préexistant.

*
* *

Les états morbides n'ont pas d'influence appréciable sur l'évolution des pneumoconioses s'ils sont de courte durée, mais favorisent leur développement s'ils se prolongent. Cette augmentation d'anthracose est explicable dans certaines de nos expériences où il existe soit des lésions des ganglions lymphatiques, soit des lésions du pneumogastrique. Les lésions ganglionnaires augmentent la

pneumoconiose en entravant la circulation et l'élimination des poussières par les voies lymphatiques. Les lésions du pneumogastrique agissent en ruinant la défense des voies bronchiques supérieures, qui laissent alors pénétrer jusqu'aux alvéoles une quantité anormale de poussières, et peut-être aussi par les troubles vaso-moteurs qu'elles produisent. L'augmentation considérable d'anthracose produite par la vagotomie rend directement appréciable le rôle du pneumogastrique dans la protection des voies aériennes, non seulement contre les poussières inertes et insolubles, mais aussi contre les poussières vivantes, microbiennes, infectantes.

(*Travail du laboratoire de M. le professeur* Landouzy).

RECHERCHES SUR L'HISTOGÉNÈSE DU TUBERCULE

Moelle osseuse des tuberculeux et histogénèse du tubercule. Thèse de Paris, 1898.

Histogénèse du tubercule. *Archives générales de médecine*, octobre 1898, p. 434.

J'ai étudié expérimentalement le mode de formation du tubercule dans la moelle des os. Après injection directe dans le tibia de lapins de cultures de tuberculose, soit humaine, soit aviaire, les animaux étaient sacrifiés au bout de laps de temps variables, et la moelle osseuse examinée histologiquement.

Avant d'exposer les résultats obtenus, il était nécessaire de discuter les théories émises par les auteurs. Celles-ci se réduisent en somme à deux opinions : les uns admettent que le tubercule se forme aux dépens des éléments migrateurs (leucocytes), les autres soutiennent qu'il est constitué par les cellules fixes (cellules épithéliales, cellules fixes du tissu conjonctif, endothélium vasculaire). A notre avis, ce sont les cellules mésodermiques, leucocytes, cellules du tissu conjonctif, qui englobent les bacilles, mais les toxines sécrétées par ces microbes peuvent agir sur les cellules épithéliales

voisines pour leur faire subir également la dégénérescence épithélioïde.

Au point de vue histologique toutes les cellules concourent donc à former le tubercule; au point de vue de la lutte contre le germe les cellules mésodermiques jouent le principal rôle.

Au moment de l'arrivée du bacille, des leucocytes polynucléaires cherchent à l'englober; mais ils meurent rapidement; les leucocytes mononucléaires et les cellules du tissu conjonctif s'emparent alors du germe. Deux évolutions sont possibles : ou l'organisme triomphe immédiatement, et le tubercule ne se constituera pas; ou bien la victoire reste au bacille, et alors deux phases successives surviendront : dans la première les cellules se transforment en éléments épithélioïdes et le tubercule est constitué; dans la deuxième phase, ce tubercule lui-même subit la désintégration caséeuse. Mais à ce moment encore, l'organisme peut remporter une victoire tardive ; si les nombreux leucocytes qui entourent le foyer et y pénètrent restent le plus souvent impuissants, il est un autre procédé qui peut déterminer la limitation de la lésion et la mort du bacille enfermé dans les altérations qu'il a produites : c'est la sclérose qui résulte de l'épaississement de la trame fondamentale du tissu.

(*Travail du laboratoire de M. le professeur* Bouchard).

ACTION NEUTRALISANTE DE LA NÉVRINE ET DU CHLORHYDRATE DE BÉTAINE SUR LA TOXINE TÉTANIQUE

Action neutralisante de la névrine sur la toxine tétanique (avec M. le docteur G.-H. Roger). *Société de biologie*, 19 mars 1898, p. 312.

Action neutralisante du chlorhydrate de bétaïne sur la toxine tétanique (avec M. le docteur G.-H. Roger). *Société de biologie*, 26 novembre 1898, p. 1081.

Ces recherches, poursuivies en collaboration avec M. le docteur

G.-H. Roger, outre qu'elles présentent un intérêt théorique, sont susceptibles d'applications pratiques pour le traitement du tétanos.

Les recherches de Wassermann et Takaki ont établi que la toxine tétanique ne provoque pas d'accidents quand on l'injecte après l'avoir mélangée à une petite quantité de tissu cérébral. Cette action neutralisante est-elle due à une propriété des cellules nerveuses ou à la présence d'une matière soluble ? Sans vouloir, en aucune façon, résoudre ce problème, nous croyons intéressant de rapporter des expériences que nous avons poursuivies avec une base bien définie, la névrine, qui représente un produit de désassimilation de la substance cérébrale et prend naissance au cours de certaines putréfactions.

Nous avons fait sur des cobayes quatre ordres de recherches : injection sous-cutanée de toxine pure ; de névrine pure ; de toxine et de névrine mélangées ; injection successive de toxine et de névrine.

La toxine tétanique, injectée sous la peau d'un cobaye de 400 à 500 grammes à la dose de o cmc. 1 à o cmc. o5, détermine, au bout de quarante-huit heures, l'apparitiou de contractures qui vont en augmentant progressivement ; l'animal succombe le troisième ou le quatrième jour.

La névrine, en injection sous-cutanée, tue un cobaye de 400 grammes à la dose de o gr. o12 ; la mort survient en quelques heures. Si l'on introduit 6 milligrammes, on provoque une vive douleur locale, suivie d'un peu d'agitation ; mais, au bout de quelques minutes, l'animal est complétement remis. C'est cette dose, non mortelle, qui a été adoptée dans nos expériences.

Des cobayes, d'un poids légérement inférieur à celui des témoins, ont reçu sous la peau un mélange de o cmc. 1 à o cmc. 15 de toxine tétanique et de 6 milligrammes de névrine. Ils ont tous survécu, sans avoir présenté le moindre trouble. Si on augmente la dose de toxine, si on injecte, par exemple, o cmc. 2 à o cmc. 25, les animaux succombent, mais ils meurent plus tardivement que les témoins qui ont reçu des quantités quatre à cinq fois moindres.

Voici, à titre d'exemple, une de nos expériences (le signe ∞ indique que les animaux ont survécu).

POIDS des animaux.	QUANTITÉ INJECTÉE de toxine.	de névrine.	SURVIE
—	—	—	—
grammes.	cent. cubes	milligr.	heures.
450	0,15	»	74
440	0,1	»	76
500	0,05	»	96
435	0,25	6	104
415	0,2	6	90
415	0,15	6	∞
370	0,1	6	∞

Pour réussir l'expérience, il faut avoir le soin de mélanger, au préalable, les deux substances. Si l'on injecte successivement la toxine et la névrine, soit en deux endroits différents, soit au même point, les animaux succombent presque aussi vite que les témoins.

Nous pouvons donc conclure de nos recherches que la névrine exerce une action neutralisante sur la toxine tétanique, à la condition d'être mélangée avec elle en dehors de l'organisme.

*
* *

Les recherches exposées plus haut devaient nous amener à rechercher si d'autres corps, de composition chimique analogue, ne présentaient pas des propriétés semblables. Nous avons étudié, à ce point de vue, le chlorhydrate de névrine, l'ammoniaque et son chlorhydrate, le chlorhydrate de triméthylamine, enfin le chlorhydrate de bétaïne. Toutes ces substances ont été mélangées, *in vitro*, à la toxine, puis injectées sous la peau de la cuisse de cobayes.

Si la névrine a une action neutralisante très marquée, son chlorhydrate n'agit que faiblement. Aussi pouvait-on se demander si la névrine ne détruisait pas la toxine tétanique, grâce à sa forte alcalinité. Afin d'élucider ce point, nous avons mélangé de l'ammoniaque à la toxine: dans ces conditions, on constate une certaine diminution de l'activité du poison tétanique, diminution nullement comparable à la neutralisation produite par la névrine. Le chlorhy-

drate d'ammoniaque exerce une action analogue. Le chlorhydrate de triméthylamine atténue légèrement la toxine.

Parmi les substances que nous avons étudiées, il en est une qui, par son action neutralisante, dépasse toutes les autres : c'est le chlorhydrate de bétaïne. Mélangé à la toxine, il en neutralise complètement des doses considérables; il suffit de jeter un coup d'œil sur le tableau résumant nos expériences pour s'en rendre compte. Un cobaye de 370 grammes supporte, sans trouble appréciable, 15 gouttes de toxine mélangées à 12 centigrammes de chlorhydrate de bétaïne, alors qu'un témoin pesant 550 grammes succombe en 7 jours à une dose de 3/4 de goutte. D'un autre côté, injectées à un cobaye de 425 grammes, 5 gouttes de la même toxine ne sont pas complètement neutralisées par 2 centigrammes.

Par un calcul très simple, on trouve donc que 1 centigramme de chlorhydrate de bétaïne neutralise complètement 6 cgr. 1/4 de toxine tétanique et diminue l'action de 12 centigrammes et demi. Ce sont là les limites d'action de ce corps.

Mais la quantité de toxine tétanique que l'on peut injecter impunément après l'avoir neutralisée par le chlrorhydrate de bétaïne, n'est pas illimitée. En effet, le chlorhydrate de bétaïne est lui-même toxique et tue, en vingt heures, un cobaye de 360 grammes à la dose de 17 centigrammes. Il en résulte qu'on ne peut pas dépasser 12 à 15 centigrammes.

Ces faits nous semblent d'autant plus curieux que c'est par des analogies chimiques que nous avons été conduits à étudier l'action de la bétaïne. Nous sommes arrivés ainsi à trouver une substance neutralisante d'origine végétale. On sait, en effet, que c'est de la betterave qu'on extrait la bétaïne.

POIDS	SUBSTANCES INJECTÉES	TEMPS de survie	COEFFICIENT sans tenir compte du témoin (1)	COEFFICIENT par rapport au témoin
	Chlorhydrate de névrine.			
585	2 gouttes toxine, témoin.	114 h,	19,48	1
345	2 gouttes toxine + 2 gouttes de chlorhydrate de névrine contenant 5 milligrammes de névrine.	06	27,8	1,42
510	2 gouttes toxine + 2 gouttes de chlorhydrate de névrine contenant 5 milligrammes de névrine.	120	24	1,23
	Ammoniaque et chlorhydrate d'ammoniaque.			
500	1 goutte toxine } témoins.	97 h.	9,6 } 16,3	1
460	1/2 goutte toxine }	216	23 } en moy.	
440	3 gouttes toxine + 4 gouttes d'ammoniaque au 1/10.	96	35,45	2,17
585	2 gouttes toxine, témoin.	114	19.48	1
435	2 gouttes toxine + 4 gouttes AzH^3 au 1/3.	∞ avec production d'une ulcération au point d'inoculation.		
390	3 gouttes toxine + 4 gouttes AzH^3 au 1/10.	96 h.	24,6	126
495	2 gouttes toxine + 4 gouttes solution AzH^4Cl contenant 1/2 goutte AzH^3.	96	19,4	1
400	2 gouttes toxine + 8 gouttes AzH^3 au 1/10.	96	24	1,23
529	2 gouttes toxine + 5 gouttes AzH^4Cl contetonant 1/2 goutte AzH^3.	144	27	1,38
	Chlorhydrate de triméthylamine.			
500	1 goutte de toxine } témoins.	96 h.	9,6 } 16,3	1
460	1/2 goutte de toxine }	216	23 } en moy.	
475	3 gouttes toxine + 4 gouttes d'une solution de chlorhydrate de triméthylamine à 1/32 = 0.006 milligrammes.	72	22,79	1,39
480	3 gouttes toxine + 4 gouttes même solution.	95	29,68	1,8
585	2 gouttes toxine, témoin.	114	19,48	1
365	2 gouttes toxine + 1 centigramme de chlorhydrate de triméthylamine.	96	26 3	1,34
580	2 gouttes toxine + 0,053 milligrammes de chlorhydrate de triméthylamine.	120	20,69	1,05

(1) Ce coefficient est obtenu en divisant la dose mortelle par le poids de l'animal et en multipliant le quotient par le temps de la survie. Le deuxième coefficient (coefficient par rapport au témoin) s'obtient en divisant le coefficient de l'animal en expérience par celui du témoin. On trouve ainsi un chiffre qui résume toute une série d'expériences.

POIDS	SUBSTANCES INJECTÉES	TEMPS de survie	COEFFICIENT sans tenir compte du témoin	COEFFICIENT par rapport au témoin
	Chlorhydrate de bétaïne.			
585	2 gouttes, toxine, témoin.	114 h.	19,48	1
420	2 gouttes toxine + 0,16 centigrammes de chlorhydrate de béteïne.	∞	»	»
380	2 gouttes toxine + 0,08 centigrammes de chlorhydrate de bétaïne.	∞	»	»
390	2 gouttes toxine + 0,04 centigrammes de chlorhydrate de bétaïne.	∞	»	»
475	3 gouttes toxine + 0.08 centigremmes de chlorhydrate de hétaïne.	16 jours, mort sans tétanos.	121	6,2
535	2 gouttes toxine + 0,12 centigrammes de chlorhydrate de bétaïne.	∞	»	»
475	2 gouttes toxine + 0,08 centigrammes de chlorhydrate de bétaïne.	∞ après tétanos léger.		
420	2 gouttes toxine + 0,03 centigrammes de chlorhydrate de bétaïne.	∞	»	»
550	3/4 goute toxine, témoin.	7 jours.	11,45	»
390	7 gouttes toxine + 0,08 centigrammes de chlorhydrate de hétaïne.	∞	»	»
590	1 goutte toxine, témoin.	4 jours.	8	1
290	9 gouttes toxine + 0,11 centigrammes de chlorhydrate de bétaïne.	21 jours.	894	111,75
250	3 gouttes toxine + 0,03 centigrammes de chlorhydrate de bétaïne.	∞	»	»
370	15 gouttes toxine + 0,12 centigrammes de chlorhydrate de hétaïne.	∞	»	»
425	5 gouttes toxine + 0,02 centigrammes de chlorhydrata de bétaïne.	6 jours.	84,7	21,175

(*Travail du laboratoire de M. le docteur* G.-H. ROGER.)

PATHOGÉNIE DE L'ŒDÈME

Pathogénie de l'œdème (avec M. le docteur G.-H. ROGER).
Société de Biologie, 27 juillet 1895, p. 614.

Ces recherches expérimentales démontrent que la simple oblitération veineuse est insuffisante à expliquer l'apparition de l'œdème dans les phlébites ; l'intervention d'autres facteurs est nécessaire. L'action des toxines sécrétées par le microbe qui a provoqué la

coagulation peut être invoquée dans certains cas. Les modifications nerveuses peuvent jouer un rôle analogue.

En effet la ligature des trois veines de l'oreille, chez le lapin, ne produit pas d'œdème; mais si on arrache en même temps le ganglion cervical supérieur du grand sympathique, un œdème se produit, qui disparaît en trois ou quatre jours. La section des nerfs sensitifs est sans effet.

Après avoir lié les veines, si l'on injecte sous la peau quelques gouttes d'une culture stérilisée de proteus vulgaris, il se produit un œdème considérable, tellement marqué que l'animal ne peut plus relever l'oreille. Il va sans dire que nous avons fait la contre-expérience : l'injection d'une même quantité de bouillon, après ligature des veines, reste sans effet.

(*Travail du laboratoire de M. le professeur* Bouchard.)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA SUPPURATION

(avec M. le docteur G.-H. Roger). *Congrès de médecine de Bordeaux*, 1895, p. 775.

Nous avons étudié expérimentalement dans ce travail l'influence des modifications des conditions physiologiques sur la suppuration déterminée par l'inoculation des pyogènes.

Voici les conclusions de ces recherches, poursuivies avec M. Roger.

L'action des agents pyogènes peut être favorisée par toutes les causes qui affaiblissent la résistance locale ou générale de l'organisme. Parmi les causes locales, il faut signaler surtout l'influence des agents caustiques (triméthylamine, acide phénique) et des troubles vasculaires et nerveux.

La ligature des artères favorise la suppuration et permet la production de phlegmons diffus.

La ligature des veines favorise également l'action des pyogènes; elle est souvent suivie de mortification des tissus et de gangrène.

La section du sciatique ne donne que des résultats inconstants, car ce nerf contient des fibres antagonistes, des fibres vaso-motrices dont la paralysie favorise la guérison, des fibres sensitives dont la destruction entrave la restauration et facilite la gangrène.

Les toxines du proteus, injectées sous la peau de l'oreille après ligature des veines, provoquent des œdèmes étendus, des abcès et, si l'on a coupé les nerfs sensitifs, de petits points de gangrène.

Dans les abcès anciens consécutifs à des inoculations virulentes, on peut ne plus rencontrer de microbes vivants; ceux-ci ont été détruits par l'organisme. On conçoit ainsi la stérilité de certaines suppurations chez l'homme.

(*Travail du laboratoire de M. le professeur* Bouchard.)

LES ALTÉRATIONS DU REIN DANS L'OIDIO-MYCOSE EXPÉRIMENTALE

(avec M. le docteur G.-H. Roger). *Société anatomique*, 20 janvier 1897.

Tous les auteurs qui ont étudié l'oïdio-mycose du lapin par injection intraveineuse du champignon, ont constaté la prédominance des lésions rénales. Mais nulle part on n'a signalé d'altérations aussi marquées que dans le cas que j'ai étudié avec M. Roger. Les reins pèsent 20 grammes au lieu de 8 grammes, poids du rein normal. Ils sont criblés de tubercules blancs, surtout abondants dans la substance corticale.

De plus, nous avons pu établir que les altérations ne sont pas localisées autour du parasite, mais s'étendent au loin. Le champignon n'occupe que des parties restreintes de certains tubercules, et cependant il provoque dans les tubes urinifères des lésions épithéliales extrêmement étendues. Cette diffusion des lésions et les dégénérescences soit des cellules embryonnaires, soit des épithéliums, indiquent nettement que les altérations causées par l'oïdium sont sous la dépendance d'une action toxique exercée par le para-

site; le champignon du muguet se comporte donc comme les microbes.

Six gouttes de culture avaient suffi pour déterminer la mort de l'animal en quatre jours. C'est par des passages successifs, continués pendant un an, qu'on est arrivé à exalter la virulence du parasite et à le rendre apte à tuer très rapidement le lapin, à très petites doses, en produisant des lésions viscérales considérables.

(*Travail du laboratoire de M. le docteur* G.-H. Roger.)

INFLUENCE DE L'INANITION SUR LA RÉSISTANCE A L'INFECTION COLI-BACILLAIRE

(avec le docteur G.-H. Roger). *Société de biologie*, 7 juillet 1900, p. 696.

L'inanition, qui modifie si profondément l'état anatomique de certains organes dont le rôle dans la défense de l'organisme commence à être bien connu, déterminera-t-elle des changements à la résistance des animaux contre l'infection ? Telle est la question que nos recherches antérieures sur les modifications de la moelle osseuse dans l'inanition (*Société de biologie*, 5 mai 1900) nous ont amené à reprendre. Ayant constaté, en effet, que le tissu médullaire prolifère abondamment sous l'influence du jeûne, il nous semblait que l'animal ainsi préparé devait être plus apte à lutter avec avantage contre l'action nocive des microbes. Or, tous les auteurs qui ont étudié l'influence de l'inanition sur l'évolution des infections sont arrivés à des conclusions contraires à ce que la théorie nous faisait prévoir. Canalis et Morpurgo ont démontré que les animaux privés d'aliments résistent moins bien que les témoins aux inoculations microbiennes.

Les résultats sont tout à fait différents si l'on opère sur des animaux qui, après avoir subi une assez longue inanition, ont été remis, pendant quelques jours, au régime ordinaire. Dans ces conditions la résistance est augmentée d'une façon notable, au moins vis-à-vis du colibacille.

Les lapins qui ont servi à nos expériences avaient un poids supérieur à 2.000 grammes. Ils ont été soumis à un jeûne absolu pendant cinq à sept jours. Après cette période d'inanition, nous leur rendons des aliments; trois à onze jours plus tard, nous pratiquons une inoculation intra veineuse d'une culture de bacterium coli, ainsi qu'à des témoins de poids égal ou inférieur. Sur les cinq animaux qui ont été soumis au jeûne, un seul a succombé: il est mort cinq jours après l'inoculation, alors que le témoin, qui pesait 325 grammes de plus, a succombé en trois heures. Sur les cinq animaux témoins, un seul a survécu; encore est-il qu'il a maigri de 615 grammes et qu'il a été extrêmement malade, alors que l'animal qui avait jeûné est resté bien portant et n'a perdu que 150 grammes. Les autres expériences sont encore plus nettes puisque les témoins sont morts et que les animaux inanitiés ont survécu.

Ces faits comportent une application en pathologie expérimentale. Pour obtenir des résultats comparables, il ne suffit pas de choisir des animaux de même poids; il est également essentiel de tenir compte de leurs antécédents, de savoir s'ils n'ont pas souffert de privations quelque temps avant d'être mis en expérience, par exemple chez les fournisseurs ou pendant le transport.

(*Travail du laboratoire de M. le docteur* G.-H. ROGER.)

RECHERCHES SUR L'ADRÉNALINE ET SUR L'ATHÉROME AORTIQUE

La vaso-constriction détsrminée par l'adrénaline n'est pas due aux centres sympathiques. *Société de biologie*, 10 janvier 1903, p. 30.

Athérome aortique expérimental par injections répétées d'adrénalins dans les veines. *Société de biologie*, 14 novembre 1903, p. 1374, et *Presse médicale*, 18 novembre 1903, p. 798.

La vaso-constriction déterminée par l'injection intraveineuse

d'adrénaline dépend-elle des centres sympathiques? Telle est la question que nous avons cherché à résoudre. Nous avons étudié dans ce but les modifications des vaisseaux de l'oreille chez le lapin. Ces vaisseaux sont faciles à observer et se prêtent de plus à l'analyse physiologique. On peut, en effet, arracher le ganglion cervical supérieur du grand sympathique qui fournit les nerfs vaso-moteurs de la région. A la suite de cette expérience classique, on voit se produire, du côté opéré, du myosis et une vaso-dilatation intense; l'oreille devient rouge, turgide, les veines et l'artère sont saillantes et gonflées de sang rouge.

Si l'on injecte quatre à six gouttes d'une solution d'adrénaline à 1 p. 1000 dans la veine de l'oreille d'un lapin pesant 2.300 à 2.500 grammes, on voit les veines auriculaires du côté opposé diminuer de volume au bout d'une ou deux minutes; en même temps, ou parfois un peu plus tard, la vaso-constriction se produit du côté où l'injection a été faite. Bientôt les veines disparaissent presque complètement, et on n'arrive qu'à grand peine à en faire sourdre un peu de sang après incision. L'oreille est pâle à cause de la contraction des capillaires. L'artère médiane est rigide, tendue, en fil de fer.

La même expérience donne des résultats absolument semblables chez les lapins auxquels on vient d'arracher le ganglion cervical supérieur du grand sympathique. Une ou deux minutes après que l'injection de quatre à six gouttes de la solution d'adrénaline à 1 p. 1000 a été poussée dans la veine marginale du côté non énervé, on voit les vaisseaux du côté opéré, qui étaient dilatés au maximum, se contracter et se vider. Bientôt les deux oreilles deviennent tout à fait exsangues.

Cette expérience prouve que l'injection d'adrénaline dans les veines détermine la vaso-constriction en dehors de toute intervention des centres vaso-moteurs. Le spasme vasculaire est donc d'origine périphérique.

*
* *

L'athérome est, en général, considéré comme une lésion chronique de l'endartère en rapport avec des intoxications lentes. Les

poisons qui sont accusés de causer cette altération sont d'origines et de natures diverses : poisons endogènes fabriqués dans l'organisme même, résultant du surmenage, des troubles digestifs, d'un type vicié de nutrition ; poisons exogènes, dont les plus importants sont le plomb, le tabac, l'alcool, etc. ; poisons d'origine infectieuse, comme Landouzy et Sircdey l'ont observé à la suite de la fièvre typhoïde et d'autres auteurs après diverses infections. A cet élément toxique, à cette altération sanguine, Huchard ajoute un autre facteur, auquel il attribue la plus grande importance : c'est l'hypertension artérielle généralisée ou partielle.



Fig. 1. — Aorte d'un lapin ayant subi 20 injections en trois mois. Cette artère présente des plaques d'athérome et un anévrysme cupuliforme.

Or l'injection intraveineuse d'adrénaline à petites doses répétées pendant longtemps détermine l'athérome aortique chez le lapin. Fait essentiel, ces lésions de l'aorte se produisent sans traumatisme préalable du vaisseau, sans qu'il soit nécessaire de créer un point d'appel artificiel.

Nos expériences ont porté sur des lapins pesant plus de 2 kilogrammes. La dose qu'il faut injecter chaque fois dans les veines est de 3 gouttes de la solution d'adrénaline au 1/100 ; 4 gouttes sont mal supportées et déterminent parfois la mort rapide de l'animal, par œdème aigu du poumon. Les injections sont répétées environ tous les deux jours dans les veines de l'oreille.

On ne constate chez les animaux qui succombent dès la première injection, ou après cinq ou six injections seulement, aucune lésion

appréciable de l'aorte. Un lapin, qui est sacrifié après avoir subi huit injections (4 fois 15 gouttes de la solution à 1/5000, une fois 4 gouttes à 1/1000 et 3 fois 3 gouttes à 1/1000) en l'espace de cinq semaines, présente un cœur très dilaté. Dans l'aorte thoracique, on trouve une plaque calcaire de 1 centimètre de longueur sur 2 millimètres de largeur, dirigée dans le sens de la longueur du vaisseau; à la partie supérieure de l'aorte abdominale on constate une petite plaque arrondie. Un autre animal, qui est sacrifié après avoir subi 16 injections de 3 gouttes au 1/1000 en quarante jours, a un cœur très augmenté de volume, le cœur droit étant dilaté et le cœur gauche à la fois dilaté et hypertrophié; l'aorte thoracique et l'aorte abdominale sont athéromateuses; on y compte six plaques calcaires; quatre plaques ont de 1 centimètre à 1 centimètre et demi les deux autres ne mesurent que quelques millimètres.

Un lapin qui, en trois mois, a subi 20 injections de 3 gouttes de la solution à 1/1000, présente des lésions encore bien plus intenses. Le cœur offre le même aspect que dans l'expérience précédente. L'aorte est atteinte de lésions très profondes. Près de la terminaison de l'aorte abdominale, on voit une petite plaque calcaire de 1 millimètre environ. En remontant on trouve toute une série d'altérations vasculaires, qui sont teintées par l'hématoïdine. Une plaque s'est laissée refouler par la pression du sang et il s'est formé à ce niveau un anévrisme athéromateux du volume d'un petit haricot environ; plus bas, on voit une deuxième plaque beaucoup plus petite et à côté deux autres plaques de moindres dimensions; 5 plaques de volumes divers sont irrégulièrement réparties à la partie supérieure de l'aorte abdominale et inférieure de l'aorte thoracique. A l'origine de la crosse aortique, il y a deux plaques de 1 centimètre environ.

Les altérations observées présentent l'aspect typique des lésions athéromateuses calcifiées. Chaque plaque est lisse et brillante, avec un centre un peu déprimé et des limites nettes; sa consistance est dure et cassante, une très mince lamelle calcaire se trouvant insérée dans la tunique interne. Quelques plaques sont irrégulières, semblant formées par la coalescence de plusieurs plaques voisines, dont les limites se distinguent encore. Enfin, dans une de nos expériences, une grande plaque s'est laissée distendre, constituant un

anévrisme eupuliforme, comme on en voit quelquefois chez les athéromateux. Les lésions sont parfois teintées par les pigments sanguins, ce qui constitue une nouvelle analogie avec les altérations que l'on trouve chez l'homme.

L'étendue et la profondeur des lésions sont en proportion du nombre des injections et de la durée de l'expérience. Cependant, un lapin qui avait reçu autrefois du sérum antidiphtérique n'a présenté aucune lésion de l'aorte ni du cœur après avoir subi un grand nombre d'injections en trois mois. Ajoutons que l'*injection sous-cutanée* de très grandes quantités d'adrénaline répétée pendant longtemps n'a pas déterminé de lésions aortiques.

Ces expériences démontrent que l'adrénaline possède une action toxique particulière sur les artères, capable d'y créer l'athérome. Cette action spéciale est-elle due à l'hypertension artérielle que détermine chaque injection de ce corps dans les veines ? Il est certain que nos expériences pourraient être invoquées par ceux qui attribuent une importance primordiale à cette modification statique de l'équilibre circulatoire.

Mais il est un autre point que je désirerais mettre en lumière. Si l'on envisage que l'adrénaline est un produit de sécrétion des capsules surrénales, on n'est pas loin de penser que ces organes jouent peut-être un rôle important dans la production des lésions athéromateuses. Il y a donc grand intérêt à étudier soigneusement les capsules surrénales à l'autopsie des athéromateux. C'est dans ce sens que nous poursuivons nos recherches.

(*Travail du laboratoire de M. le professeur* Landouzy.)

II. — CLINIQUE ET ANATOMIE PATHOLOGIQUE

L'ÉPREUVE DU VÉSICATOIRE

(avec le docteur G.-H. Roger). *Société médicale des hôpitaux*, 3 mai 1901, p. 642.

L'étude histologique du liquide contenu dans la phlyctène déterminée par un vésicatoire établit que cette sérosité tient en suspension un assez grand nombre de cellules. Chez l'homme normal on trouve une forte proportion de polynucléaires éosinophiles. Chez les individus atteints de maladie infectieuse, ces cellules sont peu nombreuses, ou font complètement défaut. Elles reparaissent si l'organisme prend le dessus et triomphe de l'infection. L'épreuve du vésicatoire fournit donc de précieuses indications sur l'intensité de l'imprégnation toxi-infectieuse et sur le mode de réaction des organes hématopoiétiques. On conçoit quel parti on peut tirer de ces renseignements au point de vue du diagnostic et surtout du pronostic.

La différence des résultats obtenus chez l'homme sain et chez l'homme malade doit tenir à l'action exercée par les toxines microbiennes sur les organes hématopoiétiques, et notamment sur la moelle des os. Sous l'influence de ces poisons, la moelle osseuse donne naissance à des polynucléaires neutrophiles ; elle se trouve, par contre, dans l'impossibilité de fournir des éosinophiles. Ehrlich a bien mis en lumière cette sorte d'antagonisme qui existe entre le processus infectieux et l'éosinophilie. Or, l'application d'un vésicatoire incite à la production d'éosinophiles, et l'examen du liquide de la phlyctène montre dans quelle mesure le tissu médullaire est

capable de produire ces éléments. L'épreuve du vésicatoire permet donc de préciser l'intensité de l'action des toxines sur les organes de l'hématopoièse. On peut juger à l'aide de cette méthode jusqu'à quel degré la fonction de ces organes est dominée par l'élément toxinique.

A côté des polynucléaires éosinophiles, on trouve aussi dans le liquide provenant de phlyctènes de vésicatoire des polynucléaires neutrophiles, des grands et des petits mononucléaires. Il n'est pas rare de constater dans les préparations un certain nombre de grands éléments mononucléaires contenant des granulations ; ce sont des cellules d'origine, des polynucléaires, des myélocytes. Ce fait est très curieux, car il n'est pas habituel de trouver de pareilles cellules dans le sang ou dans les exsudats pathologiques ; elles restent en général cantonnées dans la moelle osseuse, où elles donnent naissance aux globules blancs à noyau polymorphe ou polynucléaires. La présence des myélocytes prouve que le vésicatoire a une action très profonde sur les organes hématopoiétiques.

A côté des cellules que nous avons énumérées et qui toutes sont analogues à celles qui circulent dans le sang normal ou pathologique, on trouve dans le liquide du vésicatoire des éléments particuliers. Ce sont des cellules pourvues d'une mince couche de protoplasma teinté en jaune brun par le triacide, en rose par l'éosine. Leur noyau, rond ou ovalaire, que le triacide colore en vert et l'hématéine en violet pâle, est mal limité, et ses contours sont diffus. Il nous est impossible, quant à présent, de préciser la nature et l'origine de ces éléments, que nous nommerons « cellules du vésicatoire ».

Nos recherches ont porté sur 2 individus normaux et sur 27 malades, dont 11 atteints de tuberculose pulmonaire, 3 de pleurésie probablement tuberculeuse, 7 d'érysipèle, 2 d'oreillons, 1 de broncho-pneumonie, 1 d'érythème polymorphe et 2 de zona.

La technique mise en œuvre est des plus simples. Douze heures après l'application d'un vésicatoire de 4 à 5 centimètres de côté, quand la bulle est bien formée, le liquide est recueilli, centrifugé, décanté. Le culot de centrifugation est étalé sur des lames, séché à la flamme. La plupart des préparations, fixées par la chaleur à

110 degrés ou le chloroforme, sont colorées au triacide d'Ehrlich et à la thionine ; quelques-unes, traitées par l'alcool-éther, sont colorées par l'éosine-hématéine. Les préparations obtenues par le triacide sont les plus nettes et les plus probantes.

Chez les deux individus normaux nous avons trouvé une très forte proportion d'éosinophiles. Dans aucun cas pathologique nous n'en avons constaté un aussi grand nombre. La numération des différentes espèces de cellules nous a donné les chiffres suivants :

Polynucléaires neutrophiles . . .	65 p. 100	77,8
Polynucléaires éosinophiles . . .	25,5 —	19,2
Grands mononucléaires	1 —	3
Petits mononucléaires	8 —	
Cellules du vésicatoire	0,5 —	0

L'épreuve du vésicatoire conduit à des résultats tout à fait différents chez les tuberculeux. Dans les cas de tuberculose chronique vulgaire, on constate un nombre très considérable de polynucléaires neutrophiles; ceux-ci atteignent ou dépassent 90 ou 95 p. 100. Les éosinophiles, par contre, sont très rares et, le plus souvent, manquent complètement. La proportion des grands et des petits mononucléaires est très variable suivant les cas, celle des cellules du vésicatoire oscille entre 1/2 et 3 p. 100.

Chez un tuberculeux (obs. XI) le nombre des éosinophiles était relativement fort élevé : il atteignait 3,2 p. 100; ce cas ne fait pas exception à la règle, car il s'agissait d'un homme atteint d'une localisation péritonéale et de lésions pulmonaires à tendance scléreuse. La forte proportion des éosinophiles était l'indice de la marche favorable de la maladie qui évoluait vers la guérison.

Le nombre des éosinophiles était encore plus grand dans deux cas de pleurésie séro-fibrineuse aiguë. Or, on peut considérer cette affection comme une tuberculose locale de la plèvre évoluant vers la guérison. On devait donc s'attendre à trouver une formule traduisant la résistance de l'organisme. C'est ce que nous avons constaté dans les observations XIII et XIV. Par contre, dans un troisième cas (obs. XV) la formule fut différente. Il s'agissait d'une pleurésie en voie de guérison, mais, la veille du jour où le vésicatoire a été

posé, la malade a été prise de troubles gastro-intestinaux intenses avec hypothermie (35°,4). Cette affection surajoutée a suffi pour modifier complètement la formule cellulaire du liquide de vésicatoire. Cette dernière observation établit l'extrême sensibilité du procédé et montre avec quelle rapidité les influences pathologiques retentissent sur les réactions organiques.

Tuberculose.

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	PLEURÉSIES XIII	XIV	XV
Polynucléaires neutrophiles	92.6	85.5	95	96	91.6	98.6	95	89.25	62	90	92.6	74.1	71.4	66.3	91
Polynucléaires éosinophiles	0	0	0.8	0	0	0	0	0	0	0.8	3.2	7.82	13 7	17	1.2
Grands mononucléaires	3.4	9	1.6	0	2.8	0.8	1	5.75	21	2	2.6	3.64	5.2	11.5	5
Petits mononucléaires	2.8	0	1.3	1.2	4.8	0	1.75	0	10	5.2	0.4	13.14	8.5	1.5	0
Myélocytes neutrophiles	0.8	3 5	0.3	0	0.8	0.6	0.75	1.5	7	0.4	0.8	0.18	0	1.2	1.8
Myélocites éosinophiles	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0.4	0.36	0	0.8	0.2
Cellules de vésicatoire	0.4	2	1	2.8	0	0	1.5	3.5		1.6	0	0.76	1.2	1.7	0.4

I. Tuberculose pulmonaire au troisième degré.

II. Tuberculosc pulmonairc au troisièmc degré.

III. Tuberculose pulmonaire au troisième degré.

IV. Tuberculose pulmonaire au deuxième degré. Infiltration de tout le poumon gauche.

V. Tuberculose pulmonaire au deuxième degré. Bronchite généralisée.

VI. Tuberculose pulmonaire au deuxième degré.

VII. Tuberculose pulmonaire au deuxième degré. Bronchite généralisée.

VIII. Tuberculose pulmonaire au troisième degré. Fièvre intense.

IX. Tuberculose pulmonaire au troisième degré. Hémoptysies. Fièvre. Érysipèle guéri depuis vingt-six jours. (Remarquer le petit nombre de polynucléaires neutrophiles et le grand nombre de mononucléaires.)

X. Congestion pulmonaire tuberculeuse.

XI. Tuberculose pulmonaire à évolution fibreuse. Péritonite tuberculeuse.

XII. Tuberculose pulmonaire légère. Submatité en avant à droite, en arrière à gauche; inspiration rude, saccadée; quelques craquements secs et quelques frottements. Apyrexie.

XIII. Pleurésie séro-fibrineuse aiguë.

XIV. Pleurésie séro-fibrineuse aiguë chez un homme très vigoureux.

XV. Pleurésie séro-fibrineuse aiguë en voie de guérison. Depuis la veille, troubles gastro-intestinaux intenses avec hypothermie (35,4).

Dans l'érysipèle, les éosinophiles, qui font défaut quand la maladie est à sa période d'état, réapparaissent au moment de la guérison. Cependant ces éléments sont encore peu nombreux dans les jours qui suivent immédiatement la terminaison morbide ; les réactions organiques, profondément modifiées par l'attaque infectieuse, restent encore longtemps troublées. En même temps que le chiffre des éosinophiles augmente, celui des polynucléaires neutrophiles diminue à la fin de la maladie; les mononucléaires sont aussi beaucoup plus abondants qu'à la période d'état. On peut se rendre compte de ces variations en consultant le tableau suivant :

Erysipèle.

	I	II	III	IV	V	VI	VII
Polynucléaires neutrophiles ...	96,15	95	92,5	90,84	81	86	89.3
Polynucléaires éosinophiles....	0	0	1	1,83	1,8	2	2,33
Grands mononucléaires.	2,2	3	0,5	6,17	12	1	2,92
Petits mononucléaires...	1,45	2	3	0,33	4,4	10	2,80
Myélocytes neutrophiles	0	0	1,5	0	0,8	1	1
Myélocytes eosinophiles........	0	0	0	0	0	0	0
Cellules de vésicatoire.........	0,2	0	1,5	0.83	0	0	1,65

I. Érysipèle de la face avec arthropathies. Vésicatoire posé le huitième jour de la maladie. La température atteint son acmé le jour même, puis tombe le surlendemain.

II. Érysipèle de la face et tuberculose au 2[e] degré. Vésicatoire posé le deuxième jour de la maladie. L'érysipèle gagne et envahit le cuir chevelu. Fièvre à grandes oscillations. Apyrexie quatre jours plus tard.

III. Érysipèle de la face. Vésicatoire posé le dixième jour de la maladie. Bon état général. Apyrexie depuis cinq jours.

IV. Érysipèle de la jambe. Vésicatoire posé le douzième jour de la maladie. L'érysipèle est guéri. Apyrexie depuis huit jours.

V. Érysipèle de la face. Vésicatoire posé le quinzième jour de la maladie. L'érysipèle est guéri. Apyrexie depuis sept jours.

VI. Érysipèle de la face, guéri depuis huit jours.

VII. Érysipèle de la face avec bronchite. Vésicatoire posé le quatorzième jour de la maladie. L'érysipèle est guéri. Excellent état général. Apyrexie depuis trois jours.

Nous avons posé des vésicatoires à deux malades atteints d'oreillons. L'un d'eux était au cinquième jour de l'infection, il avait une orchite légère et sa température était à 38°,9. L'autre était également atteint d'une orchite, mais l'évolution était plus avancée; la maladie datait de douze jours, et depuis quarante-huit heures la température était normale. Or, chez le premier, les éosinophiles étaient absents, chez le second, on en trouvait 0,8 p. 100.

Nous avons examiné encore un malade atteint d'une angine aiguë, d'ailleurs légère. Un autre était atteint d'un érythème polymorphe avec purpura; l'état général était fort bon et la guérison fut obtenue rapidement. Deux autres malades avaient un zona ophtalmique, apyrétique, avec bon état général. Enfin, dans un dernier cas, il s'agissait d'un enfant atteint d'une broncho-pneumonie fort grave, à résolution traînante. Mieux que toute description, le tableau suivant rendra compte des résultats que nous avons obtenus :

	OREILLONS		Amygdalite aiguë	Érythème polymorphe	ZONA ophtalmique		Broncho-pneumonie
	I	II	III	IV	V	VI	VII
Polynucléaires neutrophiles. .	98	95	96.2	88.6	93.5	74	93.75
Polynucléaires éosinophiles. .	0	0.8	0	3.6	1	1.6	0
Grands mononucléaires. . . .	0	0.8	2.8	3.4	0.5	3.2	2.25
Petits mononucléaires	0.2	1.2	0.4	1.6	3	10	2.75
Myélocytes neutrophiles . . .	1.2	2.2	0.6	2.4	0	6.4	0.75
Myélocytes éosinophiles. . . .	0.2	0.	0	0.4	0	0	0
Cellules de vésicatoire	0.4	0.	0	0	2	4.8	0

Tous ces faits nous démontrent que l'examen histologique du liquide de vésicatoire permet d'explorer le mode de réaction des organes hématopoiétiques dans un cas donné. Nous voyons en effet une même cause toxique, en l'espèce l'application de cantharide, déterminer l'apport de cellules différentes suivant que l'imprégnation infectieuse est plus ou moins intense, suivant que l'organisme résiste avec plus ou moins de succès, suivant les phases de la lutte.

Cette méthode est extrêmement sensible. Il suffit d'une infection surajoutée, même légère, pour modifier complètement les résultats. Nous avons vu qu'une malade atteinte de pleurésie, qui souffrait en même temps d'accidents gastro-intestinaux intenses mais passagers, présentait une formule tout à fait différente de celle observée dans les autres cas de pleurésie. Si la sensibilité même de l'épreuve du vésicatoire peut rendre délicate dans certains cas l'appréciation des résultats, elle permet aussi de déterminer si un sujet est sain ou malade. Nous avons rapporté un cas où l'examen de la sérosité du vésicatoire nous fit connaître l'existence d'une tuberculose pulmonaire jusque-là latente. On conçoit les déductions pratiques qu'on peut tirer de ce résultat.

Enfin, il ne faut pas oublier que l'épreuve du vésicatoire indique seulement l'intensité de l'imprégnation infectieuse. Une infection intense peut être bénigne, comme par exemple une angine aiguë; une infection légère peut être plus grave, même si l'organisme résiste, comme par exemple une tuberculose locale. L'épreuve du vésicatoire nous donne des indications, non sur le pronostic absolu de l'infection, mais sur le degré d'imprégnation de l'organisme.

Au point de vue purement théorique, il est curieux de constater combien une infection, même bénigne, même bien localisée, modifie toutes les réactions organiques. Il suffit d'une angine catarrhale pour bouleverser l'équilibre leucocytaire de l'économie. Dès lors, une même cause irritative produira des effets autres que chez un sujet normal. Ces recherches font donc comprendre pourquoi les infections secondaires diffèrent si souvent, par leur aspect et leur évolution, des infections primitives.

(*Travail du laboratoire de M. le docteur* G.-H. Roger)

SYSTÈME NERVEUX

Un cas de rhumatisme cérébral avec examen anatomo-pathologique (avec M. Salomon). *Société médicale des hôpitaux*, 16 octobre 1903, p. 1038.

Les auteurs qui ont étudié le rhumatisme cérébral se sont attachés presque uniquement à la description clinique et au déterminisme étiologique de cette affection ; ils ne nous ont laissé par contre que des documents incomplets sur l'anatomie pathologique. Dans leur observation devenue classique. Ollivier et Ranvier se bornent à signaler des lésions banales d'œdème et de congestion de la substance cérébrale. Achalme, dans une observation qui a été le point de départ de ses beaux travaux sur la bactériologie du rhumatisme, note également l'intégrité presque complète du cerveau : « Quant au cerveau, il nous a paru complètement sain. Les méninges n'étaient nullement congestionnées. Le liquide céphalo-rachidien était absolument limpide et transparent. La substance cérébrale présentait sa consistance habituelle ; sur de nombreuses coupes nous n'y pûmes trouver la moindre altération anatomique. Elle semblait néanmoins légérement anémiée. » (Achalme, *Société de biologie*, 25 juillet 1891.) Cela s'explique aisément par l'insuffisance de la technique mise en œuvre à une époque où on ne possédait pas de méthode permettant d'apprécier les lésions fines des cellules nerveuses. Or ce sont précisément ces derniers éléments qui sont touchés dans notre observation ; notre cas est remarquable en effet par la profondeur et l'étendue des altérations cellulaires.

Il s'agit d'une femme de 38 ans qui a succombé au neuviéme jour d'une attaque de rhumatisme cérébral absolument typique, malgré un traitement précoce et énergique par la balnéation et le salicylate de soude.

A l'autopsie, on trouve une congestion trés intense surtout au niveau des lobes frontaux et de la base. Le liquide céphalo-rachidien n'est pas plus abondant qu'à l'état normal.

Il y a un contraste évident entre le faible degré et la banalité des

lésions macroscopiques et l'intensité des lésions microscopiques. Si, au niveau des méninges, tout se borne à de la congestion et à une très légère infiltration leucocytaire de la zone motrice, les altérations des cellules nerveuses sont considérables et généralisées à presque tous les éléments. Les grains chromatophiles ont partout disparu, le protoplasma présente un aspect homogène, des fissures entourent le noyau ou fragmentent le protoplasma, qui finit par disparaître complètement. Le noyau mal limité se colore de façon anormale et contient des fragments de substance chromatophile; quelques rares cellules ne contiennent plus de noyau. On trouve de plus de nombreuses figures de neuronophagie, des éléments ayant l'aspect de macrophages et de lymphocytes érodant les cellules nerveuses malades; parfois, la présence de plusieurs neuronophages indique seule la place qui était occupée par la cellule nerveuse.

Les lésions ne sont pas absolument identiques dans le lobe frontal et dans les zones motrices. Dans le lobe frontal les lésions de nécrose cellulaire sont beaucoup plus intenses; il s'est produit dans ces régions une intoxication massive des cellules nerveuses. Dans les zones motrices, les éléments cellulaires sont moins lésés, mais il existe en plus un certain degré de réaction leucocytaire méningée. Il semble qu'en même temps les neuronophages soient plus actifs et arrivent à pénétrer des cellules nerveuses beaucoup moins altérées que dans la région frontale.

Les lésions que nous avons observées se sont bien produites pendant la vie et ne sont pas de nature cadavérique. Le bon état de conservation du cadavre, l'aspect des lésions si différentes de celles qu'on attribue à la putréfaction (tuméfaction, vacuolisation, incolorabilité des grains chromatophiles dans les cas les plus avancés seulement) et surtout la présence de nombreux neuronophages dans notre cas sont autant d'arguments probants. Les figures de neuronophagie si fréquentes dans nos préparations sont particulièrement démonstratives; la mobilisation des neuronophages est, en effet, un acte vital qui ne se produit que s'il y a des lésions des cellules nerveuses.

Remarquons que le rhumatisme articulaire aigu, qui a une pré-

dilection pour les séreuses, ne les touche en général qu'assez superficiellement. Que voyons-nous en effet à l'examen des coupes histologiques portant sur la capsule du genou droit ? Les lésions ne s'étendent pas au delà des couches immédiatement sous-jacentes à la séreuse articulaire; elles sont constituées à la surface de la synoviale par une couche de polynucléaires, et dans les parties un peu plus profondes par des nodules de mononucléaires et par un travail de néoformation fibreuse.

Par contre, les lésions viscérales sont profondes : destruction massive des cellules nerveuses, dégénérescence graisseuse des cellules hépatiques.

En effet, à un faible grossissement, les coupes de foie offrent absolument l'aspect du tissu cellulo-graisseux. A un fort grossissement, la disposition trabéculaire a complètement disparu, toutes les cellules hépatiques sont transformées en vésicules graisseuses, que l'acide osmique colore en noir. On ne retrouve qu'en de rares endroits des îlots du parenchyme reconnaissables, constitués par des cellules normales, contenant des gouttelettes graisseuses, variables quant à leur nombre et à leur volume. Autour des espaces portes il existe une très légère infiltration leucocytaire et un peu de fibrose. Les lésions de la cellule hépatique sont remarquables par leur intensité et leur généralisation.

Les altérations du cerveau et du foie sont-elles indépendantes les unes des autres, ou bien les lésions hépatiques jouent-elles un rôle dans la genèse des accidents cérébraux ? N'y aurait-il pas lieu d'incriminer, pour une certaine part au moins, l'auto-intoxication déterminée par la destruction des cellules du foie ? Il n'y a rien d'illogique à supposer que l'insuffisance des émonctoires ou des organes à fonctions antitoxiques puisse favoriser l'éclosion des accidents cérébraux. C'est ce qu'admettent MM. Souques et Castaigne, quand ils disent : « Toutefois on ne saurait nier que la néphrite interstitielle, en rendant difficile la dépuration rénale, ait pu jusqu'à un certain point favoriser l'éclosion des accidents. » M. Boinet, trouvant des lésions du rein et du foie, conclut dans le même sens. Nous ne pouvons que souscrire à l'opinion de ces auteurs, tout en faisant remarquer que dans notre cas le foie seul

peut être mis en cause, puisque les reins sont absolument normaux.

Quel que soit d'ailleurs le mécanisme invoqué pour expliquer la genèse des accidents, nous insisterons encore, en terminant, sur l'importance des lésions des cellules nerveuses. Certes il faut se garder de généraliser d'aprés une seule observation. Mais dans notre cas au moins les altérations profondes de la substance cérébrale et l'intégrité presque compléte des méninges justifient absolument le terme classique de rhumatisme cérébral.

(*Travail du service de M. le professeur* Landouzy).

*
* *

Deux cas de méningite tuberculeuse de l'adulte. Particularités cliniques. Lésions des cellules nerveuses (avec M. Salomon). *Société médicale des hôpitaux*, 30 octobre 1903, p. 1153.

Les deux observations de méningite tuberculeuse que nous avons rapportées offrent des particularités intéressantes. Le premier cas concerne une jeune femme qui a présenté une affection caractérisée par des signes de condensation pulmonaire, ayant persisté une dizaine de jours avec fièvre modérée et mauvais état général. La fièvre ne tombe pas, l'état général ne s'améliore pas malgré la disparition des symptômes pulmonaires.

Cinq jours plus tard la malade se plaint de fourmillements dans le bras gauche, qui est atteint ensuite d'une légère parésie ; quelques jours après mêmes phénomènes du côté de la face. Puis peu à peu on voit s'installer l'inégalité pupillaire, les troubles vasomoteurs, etc., et le diagnostic devient évident. Le début de la méningite tuberculeuse de l'adulte par des monoplégies, parfois précédées de sensations de fourmillements dans le membre qui sera paralysé, a été signalé par Chantemesse dans sa thèse. Dans de tels cas le diagnostic peut être parfois impossible, et il faut avouer que nous n'avions guère pour le soupçonner dans notre observation que l'évolution bizarre de l'affection pulmonaire, la persistance et le degré peu élevé de la fièvre, le mauvais état général de la malade qui nous avait fait penser à la tuberculose, malgré les résultats négatifs

de la recherche du bacille dans les crachats. Sans ces symptômes qui nous ont mis sur la voie, on aurait pu penser qu'on se trouvait en présence d'une pneumonie compliquée du syndrome paralytique décrit dans l'excellente thèse de M. Boulloche.

Dans la deuxième observation, le diagnostic n'a pas été fait pendant la vie, et la méningite tuberculeuse a été une découverte d'autopsie.

Il s'agit d'un homme de quarante-deux ans qui a été apporté dans le service dans un état d'obnubilation profonde et atteint d'hémiplégie organique gauche. Aucun renseignement sur l'histoire de la maladie, ni sur les antécédents du malade.

Cependant on découvre sur la verge et on voit sur le front des cicatrices qui peuvent faire soupçonner la syphilis; on met le malade au traitement antisyphilitique; aucune amélioration ne se produit, et le malade succombe quatre jours après son entrée à l'hôpital.

A l'autopsie : méningite tuberculeuse en plaque. L'erreur était presque inévitable.

Aussi bien la ponction lombaire nous avait-elle permis d'acquérir très rapidement une certitude diagnostique dans notre première observation. En effet, l'examen cytologique nous a montré la présence presque unique de lymphocytes, en même temps que nous avons trouvé un bacille de Koch dans une préparation après avoir passé en revue un certain nombre de lames.

Remarquons en passant ce fait curieux que la formule cytologique du liquide céphalo-rachidien se modifie au moment de la mort. Ne contenant pendant la vie presque que des lymphocytes, il renfermait quand nous l'avons recueilli sur le cadavre partie égale à peu près de mononucléaires et de polynucléaires.

Nous avons recherché chez la malade de notre première observation le signe de Kernig. Nous ne l'avons pas constaté, malgré la présence d'un exsudat abondant au niveau des méninges rachidiennes. Ce fait n'est pas favorable à l'opinion des auteurs qui prétendent que le signe de Kernig est lié à la méningite rachidienne et qui expliquent la fréquence plus grande de ce symptôme dans la méningite cérébro-spinale que dans la méningite tuberculeuse par

l'absence relativement fréquente de lésions des méninges spinales dans cette dernière maladie.

Les lésions que nous avons trouvées à l'autopsie expliquent d'une façon satisfaisante les symptômes observés par leur siège et leur forme. Nous avons constaté de la méningite en plaques, forme que revêt souvent la méningite tuberculeuse quand elle se localise à la convexité, comme elle le fait surtout chez l'adulte.

Les résultats de l'examen histologique sont plus intéressants à considérer, car les auteurs ne sont pas d'accord sur la nature et l'aspect des lésions que l'on observe du côté de la corticalité et des cellules nerveuses qui y sont situées.

Les altérations des cellules nerveuses doivent être envisagées dans deux régions différentes : d'une part dans les parties sous-jacentes aux granulations méningées, d'autre part dans les régions où il n'y a pas d'inflammation de la pie-mère. Les lésions sont très intenses dans les portions qui sont contiguës à la méninge atteinte de lésions tuberculeuses; en même temps qu'un afflux assez abondant de lymphocytes dans les parties superficielles, on voit des lésions cellulaires intenses; les cellules ont presque partout disparu. Dans les couches plus profondes on trouve des stades différents des altérations : à côté de cellules normales, on en observe qui sont tuméfiées et plus ou moins vacuolisées; les grains chromatophiles sont modifiés ou ont disparu. Certaines cellules déjà malades sont pénétrées par des neuronophages.

Ces altérations sont identiques dans nos deux observations. L'état des vaisseaux est absolument comparable dans les deux cas. On trouve la gaine périvasculaire de certains d'entre eux infiltrée d'éléments lymphocytiques; quelques capillaires sont gorgés de sang. Mais, fait essentiel, il n'y a pas d'oblitération vasculaire qui commande les lésions. On ne peut de plus établir aucun parallèle entre l'état des vaisseaux et l'étendue des altérations.

Ce qui achève de démontrer l'indépendance des lésions à l'égard des vaisseaux, ce sont les altérations cellulaires qui existent au niveau des lobes frontal et occipital, loin de l'exsudat méningé.

Celles-ci, quoique moins intenses que dans les régions motrices sous-jacentes à la méningite, sont cependant manifestes. A côté de

cellules normales, on en trouve qui contiennent du pigment jaune verdâtre en assez grande quantité. D'autres éléments présentent des fentes périnucléaires, rarement il y a éclatement cellulaire. Les noyaux se colorent trop par places. Enfin on trouve un certain nombre de figures de neuronophagie. Ici les vaisseaux sont absolument indemnes.

Les lésions que nous avons observées se sont bien produites pendant la vie et ne sont pas de nature cadavérique. Le bon état de conservation des cadavres, l'aspect des lésions si différent de celui qu'on attribue à la putréfaction et surtout la présence des neuronophages sont autant d'arguments probants. Les figures de neuronophagie sont particulièrement démonstratives; la mobilisation des neuronophages est, en effet, un acte vital qui ne se produit que s'il y a des lésions des cellules nerveuses.

On a beaucoup discuté sur la nature des lésions qui s'observent du côté de l'écorce dans les cas de méningite tuberculeuse. Les lésions sont inflammatoires pour Hayem. Pour Chantemesse, c'est un processus inflammatoire et non nécrobiotique qui les détermine. « Ce n'est pas de l'inflammation franche et suppurative, mais de l'encéphalite subaiguë. Celle-ci a son mode de distribution régi par les vaisseaux. » Cet auteur insiste donc sur le rôle des altérations vasculaires dans la répartition des lésions, mais celles-ci ne sont pas d'ordre ischémique. Tel n'est pas l'avis d'autres auteurs. Combe conclut que la tuberculose est uniquement méningée dans la méningite en plaques et que les lésions cérébrales relèvent exclusivement de l'ischémie. Armand Delille conclut, à la suite de recherches expérimentales et anatomo-pathologiques, « que la tuberculose des méninges ne se complique jamais de lésions inflammatoires proprement dites des éléments du tissu nerveux. Il peut se faire des altérations importantes des centres nerveux immédiatement en contact avec la méninge malade, mais il s'agit toujours dans ces cas de lésions dégénératives, consécutives à des lésions vasculaires. » Le même auteur dit que le bacille tuberculeux par ses poisons locaux produit des altérations méningées accompagnées de lésions vasculaires du tissu sous-jacent, lesquelles déterminent dans les éléments nerveux des lésions dégénératives d'ordre mécanique. Les poisons

diffusibles produisent des phénomènes d'intoxication de la cellule nerveuse sans qu'il y ait de modifications histologiques des méninges, ni d'altérations de la cellule nerveuse appréciables par les techniques histologiques que nous pssoédons.

Certes, il n'est nullement dans notre pensée de nier que les altérations vasculaires que l'on trouve souvent dans la méningite tuberculeuse soient capables de déterminer des modifications ischémiques des cellules nerveuses ; ce serait là une grave erreur. Les constatations positives qui ont été faites ne permettent pas de douter que ce processus n'entre en jeu dans certains cas. Cependant il n'en est pas ainsi dans nos observations. Nous avons insisté avec intention dans le cours de la description sur l'intégrité des vaisseaux dans certaines coupes, sur leur perméabilité dans toutes, même dans les régions sous-jacentes à la méningite. Nous avons insisté sur ce fait que le plus souvent, quand le vaisseau est lésé, c'est la gaine lymphatique qui est infiltrée, laissant intacte la lumière du conduit vasculaire. On ne peut donc invoquer le défaut d'apport sanguin pour expliquer des lésions même intenses. Il est logique d'admettre que les poisons diffusibles, sécrétés dans la méninge où vit le bacille, viennent baigner et altérer les cellules nerveuses. On comprend de la sorte que les lésions soient plus marquées dans les régions contiguës à la méninge malade.

On ne concevrait pas, en effet, si l'on admettait la théorie qui attribue le rôle unique aux oblitérations vasculaires et aux troubles circulatoires, que des altérations cellulaires puissent exister dans les régions où les méninges sont indemnes et où les vaisseaux sont intacts. Or nous avons vu qu'il en est ainsi ; les altérations sont moins profondes à la vérité, mais cela ne s'explique-t-il pas facilement par ce fait que la source du poison tuberculeux est plus éloignée ? Ajoutons que Faure et Laignel-Lavastine, Pierre Thomas ont également noté les lésions marquées des cellules nerveuses dans la méningite tuberculeuse.

Notons enfin les lésions (chromatolyse, estompement du noyau, vacuoles avec pigment jaune verdâtre) qui frappent certaines cellules de la moelle lombaire, alors qu'un grand nombre d'entre elles sont normales, malgré l'existence de lésions tuberculeuses très

nettes des méninges et même d'un tubercule intramédullaire. Ces faits concordent avec ceux observés par Armand Delille.

Aussi bien y a-t-il lieu de penser que les lésions que nous avons observées du côté des cellules nerveuses dans nos deux cas de méningite tuberculeuse, sont bien de nature toxinique. Indépendantes des lésions vasculaires, elles existent à distance dans les parties qui ne sont pas recouvertes de méninges malades, tous arguments qui nous semblent concluants.

Nul ne semble nier d'ailleurs l'action des poisons qui naissent au niveau des lésions tuberculeuses des méninges sur les fonctions des cellules nerveuses. Péron a eu le mérite d'insister sur le rôle des toxines dans les troubles fonctionnels des éléments nerveux, non seulement au cours de la méningite, mais dans un certain nombre d'autres affections. « Il est impossible de n'être pas frappé des analogies que présente le tableau morbide avec la terminaison de toute une série de maladies qui agissent, nous le savons aujourd'hui, par l'action des toxines spécifiques sur les cellules nerveuses elles-mêmes. » On ne peut s'empêcher de rapprocher les lésions des cellules nerveuses, que nous avons observées dans la méningite tuberculeuse, de celles beaucoup plus profondes, beaucoup plus généralisées que nous avons décrites dans un cas de rhumatisme cérébral. Il y a beaucoup d'analogie entre les lésions, qui, dans les deux cas sont vraisemblablement de nature toxique. Dans le rhumatisme cérébral l'intoxication a été massive et la mort rapide. Dans la méningite tuberculeuse, le bacille a lésé la méninge et a déversé lentement ses poisons.

(*Travail du service de M. le professeur* Landouzy.)

*
* *

Un cas de paralysie ascendante aiguë (avec M. le docteur G.-H. Roger). *Presse médicale*, 27 juillet 1898, nº 62, p. 44.

Cette observation, publiée avec M. le docteur Roger, concerne un malade qui succomba en douze jours à une paralysie ascendante aiguë. L'affection avait évolué suivant le type clinique décrit par

Landry. L'examen histologique de la moelle nous a permis de constater, à l'aide de la méthode de Nissl, des lésions profondes et étendues des cellules de la substance grise, surtout marquées au niveau du renflement lombaire (migration du noyau, modification des réactions colorantes, puis disparition de celui-ci ; chromatolyse, vacuolisation du protoplasma, etc.).

Les ensemencements pratiqués avec du sang recueilli dans le cœur nous ont donné du pneumocoque pur. Les cultures de ce microbe inoculées à des lapins ont produit plusieurs fois des troubles paralytiques.

« Il semble donc qu'aprés avoir provoqué une première fois des manifestations médullaires, le microbe ait acquis une sorte de nocivité élective pour le système nerveux. Si, le plus souvent, l'état de l'organisme envahi commande les localisations microbiennes, il est probable que, dans certaines circonstances, le germe peut posséder ou acquérir une affinité spéciale pour un tissu. On comprend ainsi que des bactéries banales, telles que le streptocoque, le pneumocoque, le staphylocoque ou le colibacille, ayant pris l'habitude de se localiser sur une partie de l'économie, puissent, en se transmettant par contagion, produire, chez une série d'individus, des affections analogues. »

Telles sont les considérations que nous exposions à la suite de cette *observation publiée en juillet* 1898. Nous sommes donc les premiers à avoir mis en lumière, en partant de faits cliniques et en nous appuyant sur des recherches expérimentales, cette sorte de nocivité élective que peuvent acquérir les microbes. Ces constatations nous font comprendre que des affections à streptocoques, par exemple, se transmettent souvent à plusieurs individus sous la même forme.

(*Travail du laboratoire de M. le docteur* G.-H. ROGER.)

*
* *

Ramollissement du cervelet, artérite syphilitique (avec M. le docteur CAUDE). *Société anatomique*, 25 juin 1897, p. 547.

Un sujet âgé de 25 ans, chez lequel on n'a pu noter aucun antécédent morbide, aprés avoir présenté du vertige avec chute, des

douleurs violentes, surtout diurnes, au niveau de la nuque, une démarche titubante à la façon d'un homme ivre, deux accès convulsifs, meurt au cours d'un troisième accès, environ deux mois après le début de sa maladie, malgré un traitement antisyphilitique d'épreuve. A l'autopsie on trouve un ramollissement occupant tout le centre du lobe gauche du cervelet, avec le corps dentelé; la partie voisine du vermis est seulement un peu congestionnée. L'artère cérébelleuse postérieure et inférieure, bosselée, thrombosée, présente à l'examen histologique des lésions d'artérite gommeuse manifestement syphilitique. Malgré l'intégrité presque complète du vermis, il existait chez ce malade une titubation très prononcée. Cette observation, que nous avons publiée avec M. Claude, démontre que la démarche ébrieuse n'est pas uniquement liée à la destruction du vermis, mais que ce symptôme peut survenir à la suite de lésions étendues des lobes latéraux du cervelet.

(*Travail du service de M. le professeur* Bouchard.)

*
* *

Abcès du cerveau à pus sans microbes (avec M. le docteur Georges Brouardel). *Gazette des hôpitaux*, 2 avril 1895, p. 395.

Cette observation met en évidence la possibilité d'abcès amicrobiens dans les centres nerveux. En effet, nous n'avons constaté de germes ni par les cultures, ni par les examens sur lames. Ce fait est à rapprocher de ceux qu'on a signalés au niveau d'autres organes (foie surtout). Peut-être l'évolution lente de certains abcès cérébraux s'expliquerait-elle par l'absence de microbes. L'asepsie du pus nous a semblé être produite secondairement par la destruction des germes contenus primitivement dans le foyer.

*
* *

Abcès cérébraux multiples à pneumocoques (avec M. le docteur Siron). *Presse médicale*, 22 juin 1895, p. 235.

On sait la fréquence relative des abcès du cerveau à la suite des suppurations du poumon. Dans le cas que nous avons relaté avec

M. le docteur Siron, un fait est surtout remarquable : c'est que, comme le démontre l'examen histologique, les microbes arrivés par la voie sanguine pénètrent dans les gaines lymphatiques périvasculaires pour se propager au loin.

Hémorragie méningée. *Société anatomique*, 11 novembre 1892, p. 686.

Observation d'hémorragie méningée très abondante, survenue pendant la convalescence d'une attaque légère de choléra.

VEINE PORTE

Thrombophlébite de la veine porte et des veines mésaraïques. Nécrose hémorragique d'une anse d'intestin (avec le docteur Edgar Hirtz). *Société médicale des hôpitaux*, 13 juillet 1900, p. 872.

Cette observation concerne une malade âgée de 33 ans, entrée à l'hôpital avec une ascite abondante s'accompagnant de circulation collatérale ; le foie est de volume normal, la rate est grosse. On ne note pas d'alcoolisme antérieur. L'affection a débuté trois semaines auparavant par l'ascite et des douleurs lombaires et dorsales survenant par accès prolongés. Trois jours après son entrée, la malade vomit, des douleurs abdominales violentes font leur apparition, en même temps que le facies devient péritonéal ; trente-six heures plus tard, la malade succombe dans le coma.

A l'autopsie, on constate que la veine porte est oblitérée par une phlébite adhésive ancienne. Sur une étendue de plus de 50 centimètres, l'intestin grêle, rigide et épaissi, présente une coloration rouge vineux. Le péritoine qui le recouvre est seulement un peu dépoli. Dans la cavité de l'intestin, on trouve une certaine quantité de sang rouge fluide. Les tuniques intestinales ont atteint plus d'un centimètre d'épaisseur ; elles sont fermes à la coupe, qui apparaît rouge avec quelques îlots blanchâtres. Le mésentère voisin, très épaissi, contient des veines thrombosées. A l'examen microsco-

pique on voit les éléments anatomiques nécrosés et les couches infiltrées de globules rouges.

Les cas analogues sont peu nombreux (observations de Chuquet, Leduc, Dreyfous, Straus, Pilliet, Péron et Beaussenat, Barth) ; la lésion a toujours été une découverte d'autopsie.

En comparant les observations, nous avons constaté qu'elles présentent des traits communs ; le diagnostic est donc possible.

La douleur ne manque jamais : plus ou moins violente, elle survient par accès spontanés et elle est réveillée par la palpation du ventre ; elle irradie dans les reins et dans les lombes ; parfois elle siège à la région épigastrique et s'étend dans les hypochondres. Quand la thrombose porte se produit au cours d'une affection hépatique, la douleur vient se surajouter aux autres signes présentés par le malade. Dans d'autre cas la douleur domine tout le tableau clinique, et l'on songe à une appendicite, à des coliques hépatiques, à l'occlusion intestinale ; dans ces conditions, l'intervention chirurgicale a été discutée et même tentée.

Dans tous les cas où l'oblitération veineuse semble primitive, les malades sont morts au milieu de ce que nous appelons le syndrome terminal. Brusquement on voit survenir des douleurs violentes dans le ventre, quelquefois avec sensation de déchirure ; en même temps le malade vomit, les traits se tirent, on se croirait en présence d'une péritonite. L'apparition de ce syndrome, après une période de phénomènes douloureux de deux à trois semaines, devra faire songer à la nécrose hémorrhagique de l'intestin par oblitération veineuse.

Ces curieux accidents ne semblent pas devoir être attribués à l'infection péritonéale. En effet, du liquide recueilli dans le péritoine ne contenait pas de microbes dans le cas de Péron et Beaussenat. De plus, si l'on étudie la distribution des germes dans les coupes de l'intestin nécrosé colorées par la thionine, on voit les microbes, très abondants dans la partie interne, devenir moins nombreux, puis disparaître à mesure qu'on approche du revêtement péritonéal.

FOIE

Ictère grave par athrophie jaune aiguë du foie (avec M. le docteur Létienne). *Société anatomique*, 31 janvier 1896, p. 101, et *Presse médicale*, 30 mai 1896, p. 257.

Dans cette observation, publiée avec M. le docteur Létienne, nous relatons l'histoire d'une femme de vingt-trois ans qui, à la suite d'une vive contrariété, est atteinte d'un embarras gastrique, bientôt compliqué d'un ictère variable d'intensité, avec des intermittences de coloration légère et de décoloration des matières fécales. Après vingt-cinq jours d'ictère constant, elle est prise brusquement d'attaques convulsives et meurt dans le coma en trente-six heures. La température est restée à 37°.

A l'autopsie, le foie pèse 600 grammes et présente l'aspect caractéristique de l'atrophie jaune aiguë. Les lésions cellulaires avec dislocation de la travée hépatique atteignent une intensité extrême. Les conduits biliaires perméables présentent des lésions ecchymotiques indiquant la voie suivie par l'infection. La bile, très modifiée, contient du streptocoque à l'état de pureté.

Cette observation met en lumière l'influence, déjà signalée par les auteurs, des causes morales sur l'éclosion des accidents hépatiques. Elle démontre, d'autre part, que l'ictère grave peut être primitif, puisque nous n'avons trouvé chez notre malade aucune intoxication, ni aucune altération hépatique antérieure.

Enfin, ce cas d'ictère grave ne s'accompagnait pas d'hyperthermie, quoiqu'il fût causé par le streptocoque; ce fait est en contradiction avec les conclusions d'Hanot et Boix, puisque, d'après ces auteurs, l'ictère grave streptococcique est toujours hyperthermique.

SANG

Les oscillations leucocytaires chez les tuberculeux (avec M. Halbron). *Société médicale des hôpitaux*, 30 octobre 1903, p. 1126.

Les auteurs qui ont étudié la formule hémo-leucocytaire de la tuberculose ne sont pas d'accord sur la question de savoir si le nombre des leucocytes est augmenté ou diminué dans cette maladie. Pour ce qui est de la tuberculose aiguë, Hayem, Osler, Læhr, Lœper admettent qu'il y a une leucocytose plus ou moins intense alors qu'Ewing, Zappert, Klein, Cabot, Carter, Scott Warthin ne trouvent pas d'augmentation du nombre des leucocytes. Dans la phtisie chronique, à la première période, Grawitz, Appelbaum voient un abaissement du taux des globules blancs, Hayem une augmentation modérée de ces éléments, alors que Stein et Erbmann ne trouvent pas de modifications et que Pavillard indique des résultats variables. A la deuxième et surtout à la troisième période, la leucocytose est la règle (Grawitz, Stein et Erbmann, etc.).

Si l'on envisage l'analyse qualitative des globules blancs, des faits très intéressants ont été notés. Ehrlich, Achard et Lœper, Appelbaum ont montré l'augmentation du nombre des grands mononucléaires du sang, alors que les lymphocytes sont diminués de nombre dans la plupart des cas; enfin, les polynucléaires sont beaucoup plus nombreux qu'à l'état normal. Ces résultats sont absolument conformes à ceux que nous avons constatés. Cependant, et c'est sur ce point qu'ont porté nos recherches, les nombres varient dans de fortes proportions d'un jour à l'autre, ou même pendant un même jour. Les oscillations leucocytaires deviennent manifestes quand on s'astreint à faire des numérations tous les jours ou plusieurs fois par jour chez un même malade.

D'un jour à l'autre on peut voir le nombre des globules blancs augmenter ou diminuer du simple au double ou même davantage; ces modifications numériques s'observent aussi bien dans la tuberculose aiguë que dans la phtisie chronique, dans la tuberculose au

début que dans celle où il y a des cavernes. Voici quelques chiffres : obs. I, typho-bacillose : 7.400 leucocytes le 13 août; 12.200 le 17 août. Obs. II, tuberculose au premier degré : 11.800 le 11 août, 8.500 le 20 août. Obs. III, ramollissement avec hémoptysie : 25.000 le 10 août, 6.900 le 12, 14.500 le 19. Obs. IV, tuberculose au troisième degré : 11.580 le 3 août, 16.100 le 6, 16.858 le 8, 13.500 le 11. Les variations numériques expliquent dans une certaine mesure les divergences d'opinion des auteurs en ce qui concerne le nombre des leucocytes dans les différentes formes de tuberculose. Si nous passons maintenant aux cas où nous avons pratiqué plusieurs numérations par jour, nous voyons que sur dix observations il existe huit fois de grandes oscillations. Ces huit observations se décomposent de la façon suivante : un cas de typhobacillose, un cas de tuberculose au premier degré, un cas de ramollissement et cinq cas de cavernes. Les deux observations où nous n'avons pas noté d'oscillations sont celles d'une pleurésie tuberculeuse et d'une tuberculose au troisième degré.

Ces oscillations sont souvent considérables : par exemple la malade de l'observation I présente 12.200 leucocytes à 9 heures du matin, 12.500 à midi, 6.800 à 3 heures du soir et 5.900 à 6 heures du soir ; un autre malade, observation III, a 14.500 leucocytes à 9 heures du matin, 8.750 à midi, 18.000 à 6 heures du soir.

On pourrait se demander si les oscillations leucocytaires sont bien le fait de la maladie, ou si elles ne sont pas sous la dépendance d'influences physiologiques. On sait en effet qu'il se produit au moment de la digestion une augmentation du nombre des globules blancs qui porte principalement sur les polynucléaires. On ne peut attribuer les variations que nous avons observées à cette cause. En effet, les oscillations ne présentent pas un type uniforme, elles varient même de sens suivant les cas ; nous trouvons le chiffre le plus élevé trois fois le matin, trois fois à midi, une fois à 3 heures de l'après-midi, une fois le soir. Or les malades prennent tous leur repas à peu près à la même heure. Il convient de noter d'autre part que la leucocytose digestive n'est pas très intense et n'atteint jamais les chiffres que nous voyons dans certaines de nos observations. Enfin, la leucocytose digestive est

surtout une polynucléose. Or, dans nos cas, nous voyons les modifications porter trois fois sur toutes les variétés de globules blancs (obs. I, IV, VII), deux fois sur les polynucléaires (obs. III et VIII), trois fois sur les grands mononucléaires (obs. II, V, IX). Il ne s'agit donc pas à coup sûr de modifications leucocytaires en rapport avec la digestion.

Aussi bien ne pouvons-nous établir aucun rapport entre l'intensité des oscillations, ou la variété des leucocytes sur lesquels elles portent, et l'évolution, la forme ou le pronostic de la tuberculose. Il n'y a par ailleurs aucun parallélisme entre la température et le nombre des leucocytes. Haller avait déjà signalé le fait. Il suffit de jeter un coup d'œil sur nos observations pour noter l'indépendance absolue de la température et de la leucocytose. Parfois le nombre des leucocytes varie dans de grandes proportions et la température reste à peu près la même ; parfois les variations se font en sens inverse, parfois dans le même sens.

Divers facteurs sont à envisager pour expliquer les oscillations leucocytaires que nous venons de signaler. On peut se demander si la chute brusque du nombre des leucocytes avec relèvement rapide ne serait pas en rapport avec la pénétration de bacilles tuberculeux dans le sang par une sorte d'auto-inoculation intravasculaire. Werigo, Lacapère ont constaté en effet la diminution du nombre des globules blancs dix minutes après l'inoculation intraveineuse de bacilles de Koch au lapin. Une heure après l'expérience il se produit une leucocytose polynucléaire plus ou moins marquée. Il est certain que l'on peut rapprocher certains des faits que nous rapportons de ses résultats expérimentaux. Dans les deux cas on trouve pendant la période de diminution du nombre des globules blancs une grande quantité d'éléments altérés, en plasmolyse. On voit des leucocytes qui ont éclaté, répandant leurs granulations, ou bien des globules blancs dont le noyau se colore mal; parfois on devine plutôt qu'on ne distingue la cellule. Ces altérations ne sont pas attribuables à la technique; en effet les éléments lésés sont beaucoup plus abondants dans les cas où le nombre des globules blancs a brusquement baissé.

Les leucocytes sont d'ailleurs particulièrement fragiles chez les

tuberculeux, ce qui rend parfois difficile la réussite des préparations. En même temps ces éléments sont soumis à l'action des toxines tuberculeuses; or, suivant Löwit, certaines de ces toxines auraient une action dissolvante sur les leucocytes. Enfin, il est fort possible qu'à certains moments et dans certaines conditions qui nous échappent encore, l'organisme fabrique lui-même des substances possédant la propriété de dissoudre les globules blancs.

(*Travail du laboratoire de M. le professeur* LANDOUZY.)

*
* *

Fixation des préparations de sang par le chloroforme.
Société de biologie, 15 juin 1901, p. 642.

Le chloroforme est un excellent fixateur pour les préparations de sang. Après avoir été traités par ce réactif, les éléments cellulaires du sang se colorent d'une façon parfaite par le triacide d'Ehrlich, l'éosine-orange-hématéine, la thionine, etc. La fixation par le chloroforme a l'avantage d'être très simple et très facile à réaliser; elle permet d'obtenir, notamment à l'aide du triacide, des préparations plus belles et plus nettes que par le procédé classique (chaleur sèche à 110°.

Voici comment on procède. Le sang est d'abord étalé sur la lame de verre avec une baguette de verre ou une seconde lame rodée, puis rapidement séché par agitation à l'air. On plonge la lame enduite de sang pendant deux minutes environ dans un vase contenant du chloroforme; on retire la lame, on l'égoutte, puis on la laisse sécher à l'air. On peut aussi verser directement le liquide fixateur sur la lame, le laisser deux minutes en contact avec la préparation, enlever ensuite le chloroforme et laisser sécher. Il n'y a aucun inconvénient à prolonger le contact du sang avec le chloroforme au delà de deux minutes. Il faut avoir soin de ne pas laver à l'eau avant de faire agir le réactif colorant.

(*Travail du laboratoire de M. le professeur* BOUCHARD.)

APPAREIL RESPIRATOIRE

Caverne gangreneuse développée aux dépens d'un ganglion bronchique. *Société anatomique*, mai 1894.

Cette observation a trait à un malade chez lequel un ganglion bronchique gangrené s'est ouvert à la fois dans la bronche et la plèvre droites. Les produits septiques déversés ont déterminé un pyopneumothorax gangreneux et une broncho-pneumonie de même nature. La caverne communiquait avec l'œsophage; on peut se demander si la lésion gangreneuse n'avait pas pour point de départ un corps étranger de l'œsophage, dont on n'a d'ailleurs trouvé aucun indice ni dans l'histoire du malade, ni à l'autopsie.

*
* *

Les corps dits « amylacés » du poumon, *Société anatomique*. 4 décembre 1896, p. 869. *Presse médicale*, 14 juillet 1897, p. 21.

Nous avons observé ces corps dans le poumon d'un malade mort de fièvre typhoïde. Faciles à distinguer à un faible grossissement, ces corpuscules présentent des couches concentriques et des radiations qui leur donnent un aspect analogue à celui des grains d'amidon, dont ils ne présentent d'ailleurs pas la composition chimique.

III. — REVUES GÉNÉRALES

Les déterminations gastriques des infections. *Annales de médecine scientifique et pratique*, 14 mars 1894, p. 81.

Dans cette revue, nous avons cherché à mettre en lumière le rôle si important de l'estomac dans les processus infectieux. Nous avons montré comment il contribue à protéger l'organisme contre l'envahissement des germes et comment, quand il est lésé, il peut devenir lui-même le point de départ d'infections locales ou générales.

Acides sulfoconjugués dans les urines et putréfactions intestinales. *Gazette des hôpitaux*, 21 septembre 1895, p. 1077.

Les recherches de Baumann, Salkowski, etc., ont démontré que la quantité des acides sulfoconjugués dans les urines varie proportionnellement à l'intensité des putréfactions intestinales. Malheureusement le dosage de ces corps nécessite des manipulations chimiques impraticables au lit du malade.

Formule hémoleucocytaire de quelques maladies infectieuses (Erysipèle, pneumonie, fièvre typhoïde, rougeols, scarlatine, variole). *Gazette des hôpitaux*, 15 décembre 1900.

Dans cette revue générale, nous avons montré que dans l'état actuel de la science, l'examen des leucocytes peut fournir d'utiles indications au médecin : nous avons essayé de faire ressortir l'intérêt qui s'attache à ces recherches, même si l'on fait abstraction de toute préoccupation théorique et si l'on se place à un point de vue purement pratique.

TABLE DES MATIÈRES

26-11-03. Tours, Imp. E. Arrault et Cie.

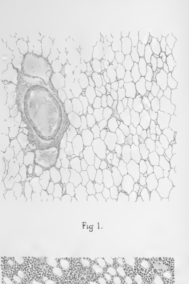


Fig 1.

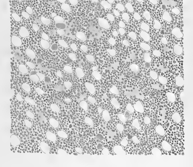


Fig.2.

Karmanski del

Imp Lemercier, Paris

Georges Carré et C Naud, Editeurs

PLANCHE 1

FIGURE 1

Moelle osseuse normale d'homme.

Coloration par l'éosine et l'hématéine. — Gross[t] 70 diamètres.

A la partie gauche de la figure on voit un sinus qui contient une artère. Le sinus est irrégulier, l'artère est beaucoup plus volumineuse, par rapport au sinus, que dans la moelle de lapin.

Les travées sont plus grêles que chez cet animal, les cellules y sont extrêmement rares. Les aréoles graisseuses, par contre, sont très volumineuses. La coupe ressemble tout à fait à une préparation de tissu graisseux.

FIGURE 2

Coupe de moelle proliférée d'homme. — Tuberculose pulmonaire. — (Observation 5)

Coloration par l'éosine et l'hématéine. — Gross[t] 70 diamètres.

On constate une prolifération très marquée des cellules de la moelle ; les travées très élargies forment de vrais amas de cellules où l'on trouve quelques aréoles graisseuses. On voit des amas de globules rouges qui se reconnaissent à leur teinte rouge cuivre plus clair que les autres cellules. Il y a de beaux myéloplaxes à noyau très coloré. On se rend compte facilement que les cellules proliférées sont de volume très inégal. Par places on distingue de petites masses colorées en jaune cuivre brillant ; elles sont constituées par du pigment.

En somme, si l'on compare avec les coupes de moelle normale, on voit que les modifications sont très marquées.

PLANCHE 2

FIGURE 1

Moelle osseuse normale de lapin.

Coloration par l'éosine et l'hématéine. — Grosst 55 diamètres.

On voit à gauche de la figure un sinus contenant du sang et de la matière amorphe avec son artère qui plonge dans le sinus par les deux tiers de sa circonférence.

La zone moyenne forme presque toute la coupe. Les travées très minces limitent les aréoles dont la graisse a été enlevée par les réactifs. Aux points nodaux on constate la présence de rares cellules représentées à ce grossissement par de petits points foncés ; on trouve de plus quelques myéloplaxes reconnaissables à leur volume.

Tout à fait à droite la moelle est limitée par la couche corticale formée par un réseau fibrillaire serré au milieu duquel on voit quelques cellules éparses.

FIGURE 2

Coupe de moelle osseuse de lapin proliférée. — Tuberculose locale éloignée de l'os. — (Expér. 2).

Coloration par l'éosine et l'hématéine. — Grosst 55 diamètres.

On constate une augmentation considérable du nombre des cellules qui infiltrent les travées élargies. Les aréoles graisseuses sont par contre très diminuées.

Il y a de nombreux et très volumineux myéloplaxes dont on distingue même les noyaux sur la figure.

A gauche on voit une portion de sinus.

Par suite de la multiplication des éléments cellulaires l'aspect général de la coupe est tout à fait différent de celui des préparations de moelle normale.

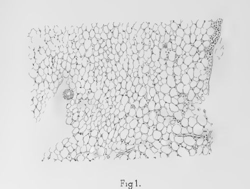


Fig 1.

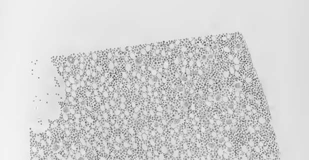
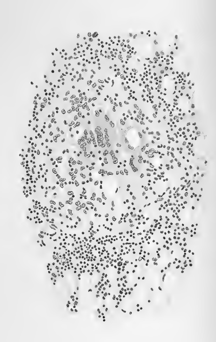


Fig 2.

Karmanski del Imp Lemercier, Paris

Georges Carré et C. Naud Editeurs



Kar[illegible]ki del

Imp Lemercier, Paris

Georges Carré et C. Naud Editeurs

PLANCHE 3

Tubercule de la moelle osseuse humaine. — (Observation 11).

Coloration par la thionine anilinée. — Gross[t] 200 diamètres.

On voit au centre de la préparation deux cellules géantes tuberculeuses. L'une plus volumineuse, ovalaire, présente deux traînées de noyaux parallèles à l'axe, l'une de ces traînées répond aux limites de la cellule ; du côté opposé de la cellule on voit deux petits amas de noyaux. De plus on constate à l'extrémité supérieure da la cellule géante la présence d'un lymphocyte à noyau petit et très coloré, et d'un leucocyte mononucléaire en train de pénétrer dans la masse de la cellule.

A côté et à gauche de cette cellule géante il y a une masse de protoplasma séparée de cette cellule par une fente ; cette masse contient des noyaux analogues à ceux de la cellule géante et des lymphocytes qui ont pénétré dans son épaisseur.

Plus bas et à droite des productions précédentes, on voit une cellule géante plus petite, ovalaire également, présentant une couronne marginale de noyaux

Dans le tubercule on voit de nombreuses cellules à caractère épithélioïde et des aréoles graisseuses arrondies ; à la limite de ces aréoles on trouve les noyaux des cellules graisseuses avec leurs caractères normaux. A la périphérie du tubercule on voit une couronne de lymphocytes.

On constate de plus un grand nombre de lymphocytes ayant pénétré dans le tubercule.

PLANCHE 4

FIGURE 1

Myéloplaxes de la moelle osseuse en activité (lapin). — (Expér. 6.)

Coloration par l'éosine et l'hématéine. — Grosst 700 diamètres.

A. — Myéloplaxe dont le noyau est entouré d'une vacuole circulaire; le protoplasma ne présente pas de contours nets et semble se mouler sur les leucocytes voisins. Un globule blanc a même pénétré dans la masse protoplasmique à la partie inférieure de la figure.

Le noyau bourgeonnant et contourné présente une mince membrane nucléaire et un fin réseau chromatique avec des points plus foncés.

B. — Myéloplaxe arrondi se colorant bien. Le noyau présente les mêmes caractères. A la partie inférieure on voit deux leucocytes inclus entourés de leur vacuole.

C. — Myéloplaxe de forme allongée. Noyau bourgeonnant disposé en couronne. Neuf leucocytes ont pénétré dans le protoplasma de la cellule; chacun est représenté par son noyau entouré d'une vacuole: on distingue facilement les détails de structure des noyaux des globules blancs inclus, on voit leur réseau chromatique et les points nucléolaires plus foncés.

FIGURE 2

Englobement des bacilles par les leucocytes monucléaires et les cellules du tissu conjonctif. — (Expér. 12.)

Coloration par la méthode de Ziehl, recoloration par l'orange et l'hématéine. — Grosst 1,200 diamètres.

A. — Leucocytes mononucléaires ayant englobé des bacilles. Les bacilles présentent des portions renflées et des parties qui ne se colorent pas. Au centre de la figure on voit des bacilles fragmentés.

Les cellules sont gonflées, leur protoplasma présente des sortes de prolongements (regarder la figure avec soin). Un certain nombre de noyaux ont leur aspect normal, d'autres sont moins colorés. Ces cellules sont en voie de transformation épithélioïde.

Au centre de la figure on voit plusieurs cellules à aspect épithélicïde réunies en une masse, quatre noyaux se trouvent à la périphérie de cette cellule géante en voie de formation et on devine encore au centre la trace d'un cinquième noyau dégénéré.

Faisons remarquer que l'on voit quelques bacilles posés sur des noyaux, mais ces bacilles sont contenus dans le protoplasma situé au-devant des noyaux et non dans ces noyaux mêmes, comme on s'en rend compte en faisant varier la vis quand on examine les préparations.

B. — Cellules du tissu conjonctif à noyau allongé contenant des bacilles. Ici encore on voit un bacille appliqué au-devant d'un noyau.

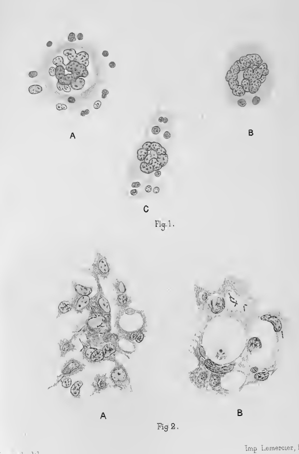


Fig. 1.

Fig 2.

Karmanski del Imp Lemercier, Paris

Georges Carré et C. Naud Editeurs